

Gut- und Bösartigkeit von Tumoren

Von

Peter Sträuli

Leiter der Abteilung für Krebsforschung
und Experimentelle Pathologie des
Pathologischen Instituts der
Universität Zürich

Mit 5 Abbildungen

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi der
Medizinischen Fakultät der Universität
Zürich

1967

Meinen Lehrern

HANNS VON MEYENBURG und ERWIN UEHLINGER



Sonderdruck aus:

Handbuch der Medizinischen Radiologie, Band XVIII

Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York 1967

“Cancer (malignancy) must be defined operatively in terms of what the tumour cells do, not what they look like; otherwise the term ceases to have biological meaning.”
J. HUXLEY (1958)

“The chemical description of a tumor has little meaning unless it is read against the background of pathology and is rigidly controlled by microscopic criteria.”
J. P. GREENSTEIN (1954)

A. Gut- und Bösartigkeit von Tumoren

Von

P. Sträuli

Mit 5 Abbildungen

I. Einleitung

Das Problem der Gut- und Bösartigkeit von Tumoren gehört nach Ursprung und Bedeutung der praktischen Medizin an. Die klinische Empirie sammelte im Verlauf von Jahrhunderten ein gewaltiges Anschauungsgut über Wucherungsprozesse (Proliferationen) verschiedenster Art und ihre Bedeutung für den menschlichen Körper. Naturgemäß gelang es ihr jedoch nicht, in der großen Gruppe dieser Prozesse reparative, entzündliche und neoplastische Vorgänge auseinanderzuhalten. Hier mußte die Morphologie, d.h. die deskriptive Pathologie, einspringen. Im Anschluß an die Begründung der Cellularpathologie wurde im Verlauf eines runden Jahrhunderts die pathologisch-histologische Analyse der Wucherungsprozesse durchgeführt. Dabei konnte im großen und ganzen die Abgrenzung der echten Tumoren von den teilweise sehr ähnlichen nicht neoplastischen Veränderungen vollzogen werden. Restlos abgeschlossen ist jedoch der Auftrag auch heute noch nicht — denken wir etwa an die Retikulosen.

Die der Pathologie gestellte Aufgabe lag aber nicht nur darin, die echten Tumoren von den übrigen Gewebeproliferationen abzugrenzen. Die praktische Erfahrung hatte längst zur Unterscheidung gut- und bösartiger Verlaufsformen von Tumoren geführt. Gut- und Bösartigkeit waren in den klinischen Profilen meist eindeutig zu fassen: *Was das Leben des Menschen bedroht und schließlich zerstört, ist bösartig; was diese Eigenschaften nicht aufweist, ist gutartig* (ein positiver Begriff der Gutartigkeit im Sinne einer für den Körper nützlichen, „guten“ Einwirkung wurde selten diskutiert; vgl. NICHOLSON, 1950). Die Pathologie sollte nun der Klinik an Stelle der Verlaufsbeurteilung, deren Ergebnis für den Erkrankten häufig zu spät kommen mußte, einen Momentanbefund liefern. Die Frage lautete: *Kann ein Tumor auf Grund seiner morphologischen Eigenschaften als gut- oder bösartig erkannt werden?* Die Beantwortung dieser Frage schloß also — ausdrücklich oder stillschweigend — eine prognostische Auskunft ein. Die Schwierigkeiten dieses Anliegens wurden erst nach und nach in ihrem vollen Umfang erkannt. Sie konzentrieren sich überwiegend auf zwei Sachverhalte.

Erstens handelt es sich bei der Gut- oder Bösartigkeit eines Tumors um das *Verhalten in der Zeit*. Die deskriptive Pathologie erfaßt aber das *Verhalten im Raum*. Sie kann zwar durch wiederholte Untersuchungen in kleineren oder größeren Abständen zu Aussagen über das Verhalten eines Tumors in der Zeit gelangen; der Forderung nach einem verbindlichen Momentanbefund, fixiert durch das Datum einer Probeexcision oder Operation, vermag sie aber damit nicht nachzukommen. Die Gut- oder Bösartigkeit eines Tumors ist also durch eine zeitliche Dimension bestimmt; mit dieser können sich die räumlichen Manifestationen des Tumorwachstums wandeln, und die zeitlich isolierte Erfassung dieser letzteren entbehrt deshalb oft eines wirklichen Aussagewertes. Zweitens spielt sich die

Entwicklung eines Tumors in einem Organismus ab. Die Reaktionsweise des Wirts beeinflusst das Verhalten des Tumors in hohem Maße; sie bedingt zwar im allgemeinen nicht geradezu die Gut- oder Bösartigkeit, kann sie aber stark modifizieren. Ausschlaggebend ist daher letzten Endes das *Tumor-Wirt-System*. Vom Wirtsorganismus erfaßt jedoch die deskriptive Pathologie bestenfalls die sog. Stromareaktion; im übrigen sind die morphologischen Korrelate der hier in Frage kommenden Wirtsreaktionen noch keineswegs genügend analysiert.

Vorerst und bis auf weiteres wurden diese Schwierigkeiten noch wenig beachtet. Das Problem der Gut- und Bösartigkeit fiel einer Forschungsepoche zu, in der die morphologische Analyse der menschlichen Tumoren einen gewaltigen Aufschwung nahm. Es ist die klassische Zeit der deutschen Pathologie; sie erstreckt sich von der Einführung der Cellularpathologie bis zum ersten Weltkrieg. Daß in dieser Epoche, die durch die führende Stellung der Morphologie gekennzeichnet ist, die Beschreibung und Abgrenzung gut- und bösartiger Tumoren mit den Mitteln der Morphologie durchgeführt wurde, ist selbstverständlich. Allerdings vertraten seit VIRCHOW die meisten Pathologen die Auffassung, daß eine scharfe Trennung zwischen gut- und bösartigen Tumoren nicht der Natur der Sache, sondern lediglich einem Bedürfnis der Praxis entspräche. Diesem Bedürfnis der Praxis stellte nun aber die Pathologie ihre besten Kräfte zur Verfügung. Aus diesem Grunde ging aus den Bemühungen, die Gut- und Bösartigkeit morphologisch zu erfassen, ein Gedankengut hervor, das bis heute wirksam geblieben ist. Ein Beispiel ist der Begriff der Anaplasie. Für das Verständnis der aktuellen Situation ist deshalb die Kenntnis der Entwicklung der Begriffe in der klassischen Epoche der Pathologie unerläßlich.

Die morphologische Charakterisierung von Gut- und Bösartigkeit menschlicher Tumoren zog sich bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts hin, wobei die Formanalyse im Hinblick auf die Prognose immer mehr verfeinert, ja überfeinert wurde. Schon seit dem ersten Weltkrieg machte sich jedoch diesen Bemühungen gegenüber eine skeptische Einstellung bemerkbar. Sie wurde ausgelöst durch die experimentelle Tumorforschung. Neben den morphologischen Kennzeichen der Tumoren traten jetzt mehr und mehr Merkmale ins Blickfeld, die nachfolgend, der Einfachheit halber, als „funktionelle“ bezeichnet werden. So haben in jüngerer Zeit Biochemie, Immunologie und Cytogenetik eine Fülle von Eigenschaften verschiedenster Tumoren zusammengetragen, die das Verhalten dieser Tumoren bestimmen. *Für viele dieser funktionellen Merkmale ist aber vorderhand kein sicheres morphologisches Substrat bekannt.* Dementsprechend hat die Onkologie in den letzten Jahrzehnten ihr Schwergewicht von einer vorwiegend morphologischen auf eine vorwiegend funktionelle Orientierung verschoben. Allerdings wirkt einer allzu einseitigen Weiterentwicklung in dieser Richtung die Elektronenmikroskopie entgegen. Es kann angenommen werden, daß das Morphologische und das Funktionelle im Schoße der Molekularbiologie bzw. Molekularpathologie zu einer neuen Synthese gelangen werden; damit wird der Streit um den Vorrang der einen oder anderen Betrachtungsweise, der eines der großen Scheinprobleme der Biologie darstellt, verstummen.

Für die Gut- und Bösartigkeit von Tumoren hat die experimentelle Tumorforschung die erwähnten Beurteilungsschwierigkeiten eindrucksvoll bestätigt. So zeigen viele Modelle der experimentellen Cancerogenese die Bedeutung der zeitlichen Dimension für die Verhaltensanalyse der Tumoren. Beispiele sind der Teerkrebs der Haut und der Buttergelbkrebs der Leber mit ihrer fließenden Sequenz von Hyperplasien bzw. Hyperregeneraten, gutartigen und schließlich bösartigen Tumoren; ferner die Tumoren mit einer Progression von hormonabhängigen (konditionalen) zu hormonunabhängigen (autonomen) Stadien. Sodann hat die experimentelle Tumorforschung ein umfangreiches Tatsachenmaterial über die Abhängigkeit des Tumorverhaltens vom Zustand des Wirtsorganismus erarbeitet. Alle diese Ergebnisse fordern dazu auf, daß das Problem der Gut- und Bösartigkeit von der aktuellen Onkologie neu überprüft wird.

In diesem Rahmen müssen besonders die folgenden Aussagen der experimentellen Tumorforschung berücksichtigt werden:

1. Gut- und Bösartigkeit sind gleitende Stadien eines zusammenhängenden Prozesses.
2. Die Erfassung dieser Stadien ist mit morphologischen Methoden allein nicht möglich.

Stellen wir diesen Einsichten das Grundanliegen der klinischen Onkologie gegenüber, und wir erkennen das Dilemma, in dem wir uns befinden. Der Kliniker erwartet eine möglichst eindeutige Antwort auf die Frage, ob ein bestimmter Tumor eines bestimmten Patienten in einem bestimmten Zeitpunkt gut- oder bösartig ist. Zur Erstattung einer Antwort ist aber heute wie vor 100 Jahren allein die deskriptive Pathologie zuständig. Trotz aller Fortschritte der Tumorforschung in funktioneller Richtung ist keine andere Disziplin imstande, der Morphologie diese Verantwortung abzunehmen. Für die praktische Medizin ist der Kompromiß, daß die Morphologie noch am ehesten Aussagen über die Gut- und Bösartigkeit der Tumoren liefern kann, weiterhin tragbar. Dies um so eher, als bei den Geschwülsten des Menschen das Fließen der Verhaltensweise, das Gleiten zur Malignität viel weniger zum Ausdruck gelangt als bei den Tumoren der Laboratoriumstiere; die Gründe dafür werden im Verlauf dieser Übersicht zu erhärten sein. Trotzdem dürfen wir uns mit dem vorhandenen Dilemma nicht einfach abfinden, denn Grundlagenforschung und praktische Medizin sollen in jedem Zeitpunkt in bestmögliche Übereinstimmung gebracht werden. Die Richtung, in der diese Synthese gesucht werden muß, zeichnet sich ab: An die Stelle der morphologischen Beschreibung eines Tumors muß die morphologisch-funktionelle Beurteilung eines Tumor-Wirt-Systems treten.

II. Geschichtliche Entwicklung der Hauptbegriffe

WOLFF erwähnt „die uralte, unwissenschaftliche Einteilung der Geschwülste in gutartige und bösartige“. Tatsächlich versucht die abendländische Medizin seit über 2000 Jahren, die an Kranken mit Tumoren und tumorähnlichen Leiden angestellten Beobachtungen zu ordnen; dabei ist das Bestreben deutlich erkennbar, eine Einteilung dieser Krankheiten nach Vorhandensein oder Fehlen einer Lebensgefährdung zu erreichen. Es wäre ein mühsames Unternehmen, die Gut- und Bösartigkeit von Tumoren durch die Medizingeschichte zu verfolgen — etwa angefangen bei dem unterschiedlichen Gebrauch der beiden Ausdrücke *καρκίνος* (karkinos) und *καρκίνωμα* (karkinoma) in den hippokratischen Schriften. Glücklicherweise ist ein so weites Ausholen für die vorliegende Studie nicht notwendig. Ihre Fragestellung läßt sich, in Anlehnung an das Zitat von WOLFF, folgendermaßen formulieren: *Kann die uralte Einteilung der Geschwülste in gutartige und bösartige wissenschaftlich durchgeführt werden?* Unerläßlich zur Beantwortung dieser Frage ist die Kenntnis der Entwicklungsgeschichte einiger Begriffe, zu denen in erster Linie *Homologie* und *Heterologie* sowie *Anaplasie* gehören. Die Evolution dieser Begriffe spielt sich zwar weitgehend in der Epoche der Cellularpathologie und damit der klassischen deutschen Pathologie ab, doch reichen ihre Anfänge teilweise weiter zurück.

So stammen die Begriffe *homolog* und *heterolog* aus der von BICHAT begründeten, rein makroskopisch arbeitenden Gewebepathologie. LAENNEC (1804) teilte die Tumoren ein in homologe, die aus normalerweise im Körper vorkommenden Geweben aufgebaut sind, und in heterologe, deren Gewebe erst durch krankhafte Vorgänge entstehen und im gesunden Organismus nicht vorgebildet sind. Homologe Tumoren mußte es mithin gleich viele geben wie (nach der Bichatschen Lehre) Gewebe; an heterologen Tumoren unterschied LAENNEC Tuberkel, Scirrhus, Encephaloid und Melanose. Ebenfalls auf der Grundlage rein makroskopischer Beobachtungen trennte LOBSTEIN (1829) im Rahmen seiner humoral-pathologischen Theorie von der Geschwulstentstehung aus einer euplastischen oder kakoplastischen Lymphe die Tumoren in *homöoplastische* und *heteroplastische*. In Deutschland wurden die Vorstellungen der Bichatschen Schule über die beiden Hauptklassen der Geschwülste vor allem von MECKEL (1818) und HEUSINGER (1822) aufgegriffen.

Mit dem Aufkommen des Mikroskops konnten solche Einteilungsversuche grundsätzlich um eine Dimension erweitert werden. Die einfachste Lösung lag darin, den

Unterschied zwischen homo- und heterologen (bzw. homöo- und heteroplastischen) Tumoren in einer besonderen Zellart zu sehen. Diese Möglichkeiten exerzierte LEBERT (1845) durch, indem er die Geschwülste nach Fehlen oder Vorhandensein einer vermeintlichen spezifischen Krebszelle in *homöomorphe* und *heteromorphe* gliederte.

Dies war eine häufige und in der Folge noch öfters beschrittene Sackgasse der mikroskopischen Onkologie. Sie wurde jedoch von Anfang an von den beiden Männern vermieden, denen die eigentliche cellularpathologische Geschwulstbetrachtung zu verdanken ist: MÜLLER und VIRCHOW. Für das Verständnis ihrer Aufgaben und Leistungen ist es nützlich, sich daran zu erinnern, daß sie sich mit einer Einteilung der Geschwülste in homo- und heterologe, entsprechend dem Aufbau aus normalen, körpereigenen, bzw. abnormen, körperfremden Elementen, auseinanderzusetzen hatten, und daß sich diese Klassifizierung weitgehend mit Gut- und Bösartigkeit deckte (WOLFF).

Die cellularpathologische Geschwulstbetrachtung wurde von JOHANNES MÜLLER 1838 vorbereitet (STRÄULI, 1957). Die doppelte Aufgabe lag darin, einmal den Aufbau sämtlicher Geschwülste aus Zellen zu zeigen, sodann die Entstehung dieser zelligen Neubildungen aus Körperzellen zu beweisen. Die umfassende Lösung gelang erst VIRCHOW. MÜLLER fand bei seinen mikroskopischen Untersuchungen bei einem Großteil der Tumoren bestimmte Strukturelemente, die er Elementarteile nannte und für Entwicklungsstufen bzw. Aequivalente von Zellen hielt. Diese Strukturelemente der Geschwülste ließ er, entsprechend der Blastemtheorie, aus einer flüssigen Matrix, einem entzündlichen Exsudat besonderer Art, hervorgehen. Auch VIRCHOW hing in seinen ersten Veröffentlichungen zum Geschwulstproblem dieser Auffassung an. An Elementarteilen, die, einzeln oder gemischt, den Großteil der Geschwülste ausmachten, nannte MÜLLER: Körner, Zellen, geschwänzte Körperchen, Fasern und Kristalle. Dabei handelte es sich für ihn um eine Entwicklungsreihe: Im amorphen Blastem treten zuerst Körner auf, aus diesen gehen Zellen und aus diesen wiederum geschwänzte Körperchen und Fasern hervor. Diese Elementarteile fand MÜLLER in sämtlichen Tumoren, sowohl in krebshaften als auch in denjenigen, die mit krebshaften verwechselt werden konnten. Die Einteilung in krebshafte und nicht-krebshafte Geschwülste nahm MÜLLER nach folgenden Gesichtspunkten vor:

„Krebshaft können im allgemeinen alle Geschwülste genannt werden, welche die natürliche Struktur aller Gewebe aufheben, welche gleich anfangs konstitutionell sind oder es im natürlichen Verlauf ihrer Entwicklung regelmäßig werden, welche konstitutionell geworden, regelmäßig nach der Exstirpation wiederkehren und zum sicheren Ruin der Individuen führen.“

Zur Gruppe der krebshaften Geschwülste gehören Scirrhus oder Carcinoma simplex, ferner Carcinoma reticulare, alveolare, melanodes, medullare und fasciculatum; zur anderen Gruppe Enchondroma, Cholesteatoma, Cystoide und Cystosarcoma sowie sehnige Fasergeschwülste. Da sich die Geschwülste der beiden Klassen nicht nach Unterschieden ihrer Elementarteile auseinanderhalten ließen, kam für MÜLLER das Prinzip der Homo- und Heterologie nicht in Frage:

„Das Carcinom ist kein heterologes Gewebe und die feinsten Theile seines Gewebes unterscheiden sich nicht wesentlich von den Gewebetheilen gutartiger Geschwülste und der primitiven Gewebe des Embryos.“

Es verdient festgehalten zu werden, daß somit schon im allerersten Beginn der cellularpathologischen Geschwulstbetrachtung die Ansicht ausgesprochen wurde, daß nach mikroskopischen Gesichtspunkten eine Trennung in gut- und bösartige Geschwülste nicht vorgenommen werden kann. MÜLLERS Schlußfolgerungen lauten:

„Das Prinzip der Einteilung der Geschwülste in Gruppen kann weder allein von der feinsten Struktur, noch von der chemischen Beschaffenheit hergenommen werden. Denn die in Hinsicht ihrer physiologischen Natur und Heilbarkeit verschiedensten Geschwülste können gleiche feinste Strukturen besitzen, bei gleicher chemischer Beschaffenheit Verschiedenheit der Struktur oder Verschiedenheit in Hinsicht der physiologischen Eigenschaften und der Heilbarkeit. Man muß daher diese Gesichtspunkte zugleich bei der Aufstellung der Gruppen berücksichtigen . . . Der praktische Zweck unserer Untersuchungen empfiehlt uns übrigens, jedenfalls die Geschwülste von verschiedener physiologischer Diathese, von gut- und bösartiger Beschaffenheit zu trennen.“

So weit diese stark physiologisch orientierte Frühphase der Cellularpathologie. Wir kommen zu VIRCHOW, der mit der Auffassung seines Lehrers MÜLLER über Homo- und Heterologie der Tumoren nicht übereinstimmte. Es entging dem Begründer der Cellularpathologie nicht, daß ein Großteil der Tumoren in seinem mikroskopischen Bau mehr oder weniger von den unmittelbar umgebenden Wirtsgeweben abweicht. In solchen Fällen war es aber im allgemeinen möglich, die Geschwulstgewebe mit anderswo im Wirtsorganismus vorhandenen oder während seiner Entwicklung vorübergehend angelegten Geweben in Übereinstimmung zu bringen oder wenigstens als Überschußbildungen normaler Wirtsgewebe zu erkennen. Die scheinbare Heterologie konnte also damit erklärt werden („Cellularpathologie“ 1858)

„... daß ein Gebilde erzeugt wird an einem Punkte, wo es nicht hingehört oder zu einer Zeit, wo es nicht erzeugt werden soll, oder in einem Grade, welcher von der typischen Bildung des Körpers abweicht. Jede Heterologie ist also, genauer bezeichnet, entweder eine Heterotopie, eine Aberratio loci, oder eine Aberratio temporis, eine Heterochromie, oder endlich eine bloß quantitative Abweichung, Heterometrie. Man muß sich aber wohl in Acht nehmen, diese Heterologie im weiteren Sinne des Wortes nicht zu verwechseln mit dem Begriffe der Malignität.“

Eine gründliche Darstellung der Homo- und Heterologie findet sich in „Die krankhaften Geschwülste“, wo dem Begriffspaar im ersten Band (1863) eine ganze Vorlesung gewidmet ist. Darin steht mit der wünschenswertesten Anschaulichkeit:

„So wenig wie Jemand glauben wird, daß der menschliche Körper Kirschkerne oder Pflaumensteine in sich erzeugt, oder daß irgendein pflanzliches Gebilde aus einer besonderen Abweichung des thierischen Körpers hervorgeht, so bestimmt man voraussetzen muß, daß, was der Mensch produciert, immer etwas menschliches sein wird, und was das Thier produciert, immer etwas thierisches, so wird man auch nicht die Überzeugung haben können, daß ein Ding sui generis aus dem menschlichen Körper hervorgehen solle, was generisch von den Theilen dieses Körpers verschieden sei. Es kann ein Haar an einem Orte entstehen und wachsen, wo wir gar nicht erwarten, daß Haare vorkommen. Aber Niemand wird erwarten und sich vorstellen, daß im menschlichen Körper eine Feder wachsen könne. Nun gibt es Geschwülste mit Haaren im Menschen, und gelegentlich findet man, wenn man eine Gans zerlegt, in ihr eine Geschwulst mit Federn. Das ist begreiflich; das liegt innerhalb des Typus des Individuums. Aber wenn einmal ein Mensch eine Geschwulst mit Federn erzeugte oder eine Gans eine Geschwulst mit Haaren, so würde dies eine Art von Sui-generis-production sein, weil das Product abweichen würde von dem, was in dem Individuum einmal typisch niedergelegt ist. Der Typus, der überhaupt maaßgebend ist für die Entwicklung und Bildung im Körper, ist auch maaßgebend für die Entwicklung und Bildung der Geschwülste. Einen anderen, einen neuen, unabhängigen Typus giebt es nirgend. . . . Vielmehr finde ich, daß jede Art der Geschwulstbildung, sie mag sein, wie sie will, im Wesentlichen übereinstimmt mit bekannten typischen Bildungen des Körpers, und daß der wesentlichste Unterschied der verschiedenen Geschwülste unter sich darin beruht, daß Gewebe des Körpers, die an sich normal sind, bald in Form von Geschwülsten entstehen inmitten von Stellen, welche dieses Gewebe im Normalzustand enthalten, bald dagegen an Stellen, welche dieses Gewebe normal nicht enthalten. Das erste nenne ich Homologie, das zweite Heterologie.“

VIRCHOW betont in der Folge, daß dieselbe Geschwulstart unter Umständen homolog, unter anderen heterolog sein kann. Zum Verständnis dieser Aussagen müssen VIRCHOWs Vorstellungen über die Pathogenese der Geschwülste dienen. Die Matrix aller Tumoren ist nach VIRCHOW nicht mehr ein geformtes Blastem, sondern ganz allgemein das Bindegewebe. Nur ganz ausnahmsweise können aus diesem Matriculargewebe Geschwülste unmittelbar, gewissermaßen per primam intentionem, hervorgehen, als direkte Hyperplasien, und dabei von Anfang an den Typus des Muttergewebes wiederholen. Normalerweise treten nach VIRCHOWs Vorstellungen in der bindegewebigen Matrix zuerst sog. Bildungs- oder Primordialzellen auf, kleine, indifferente Elemente, die nicht mehr dem Habitus des Ausgangsgewebes entsprechen. Die Phase der Primordialzellen wird als Granulationszustand bezeichnet. Die Einzelelemente sind multipotent, „sie verhalten sich wie die embryonalen Zellen“ („Cellularpathologie“). Die „Differenzierung“ der Primordialzellen kann demgemäß verschiedene Wege gehen; entstehen Tumorgewebe vom Typus des Muttergewebes, so handelt es sich um Homologie bzw. Homöoplasie; entsprechen die Tumorgewebe nicht dem Standorttypus, liegt Heterologie bzw. Heteroplasie vor.

Hier kann nun die Betrachtung von VIRCHOWs Auffassung über Gut- und Bösartigkeit angeschlossen werden. Die Grundlage der Beurteilung bilden Homo- und Heterologie;

die beiden Begriffe haben aber einen Wandel durchgemacht: heterologe Tumoren enthalten nicht körperfremde bzw. krankhafte Gewebe, sondern standortfremde Gewebe. Diese heterotopen Gewebe sind durch Heteroplasie, d.h. durch atypische Differenzierung der örtlichen bindegewebigen Geschwulstmatrix entstanden zu denken. Auf VIRCHOW's neuen Begriff der Homo- und Heterologie baut sich derjenige der Gut- und Bösartigkeit auf. Homo- und Heterologie gelten als ihre wichtigsten, wenn auch nicht ausschließlichen Merkmale:

„Eine solche Trennung hat aber auch einen praktischen Werth, insofern die homologen Geschwülste im Allgemeinen alle in die Klasse der Hyperplasien, der bloßen Wucherungen des normalen Gewebes hineingehören, und daher das Praejudiz der Gutartigkeit an sich tragen. Es entspricht aber allerdings diese Gruppe im Großen dem, was man unter dem Namen der gutartigen Geschwülste bezeichnet hat. Andererseits entspricht auch im Großen der Begriff der Bösartigkeit der heterologen Gruppe; nur nicht so, daß diese Geschwülste alle in gleicher Weise bösartig seien, sondern so, daß man innerhalb dieser Gruppe eine Scala der Bösartigkeit, der Schädlichkeit aufstellen muß, und daß auf den untersten Stufen derselben Geschwülste stehen, die nur in dem allerunerheblichsten Maasse bösartig sind, so daß man sie allenfalls mit in die Reihe der gutartigen hinüberrechnen könnte.“ („Die krankhaften Geschwülste“.)

Ein ziemlich breiter Überschneidungsbereich bleibt bestehen. Er ist vor allem gegeben durch die von VIRCHOW vielfach hervorgehobene Tatsache der unterschiedlichen Grade der Heterologie:

„Wenn also eine Knorpel- oder Knochengeschwulst im Bindegewebe, eine Schleimgeschwulst im Fettgewebe entsteht, so ist das lange nicht so heterolog, als wenn eine Epidermoidalgeschwulst im Bindegewebe oder eine Cylinderepithelgeschwulst in einer Lymphdrüse sich bildet. Heterolog ist auch eine Knorpelgeschwulst, die im Binde- oder im Knochengewebe hervorwächst, aber sie ist es nicht in dem Grade, wie eine Epithelial- oder eine Muskelgeschwulst es an derselben Stelle sein würde.“ („Die krankhaften Geschwülste“.)

Entsprechend diesen Graden der Heterologie bestehen Grade der Malignität. Die *Skala der Bösartigkeit* kann geradezu als ein Lieblingsgedanke VIRCHOW's bezeichnet werden, dessen erste Formulierung bis 1849 zurückgeht. Mit der Homo- und Heterologie überschneidet sich ferner das Verhältnis, in welchem die Geschwülste flüssige Stoffe (Parenchymsaft, Humor, Succus) erzeugen: je mehr, desto bösartiger, da mittels des Parenchymsaftes das infektiösaartige Übergreifen auf die Umgebung geschieht. Trockene Tumoren, auch wenn sie heterolog sind, erweisen sich eher als gutartig, feuchte, auch wenn sie homolog sind, eher als bösartig:

„Auch unter den Bildungen, welche den gewöhnlichen Bindegewebssubstanzen analog, also scheinbar vollkommen homolog und gutartig sind, erweisen sich die saftreichen als viel mehr ansteckungsfähig als die trockenen. Die einfache Fettgeschwulst (Lipom) ist immer gutartig. Das Myxom (Schleimgeschwulst), welches immer Flüssigkeit mit sich führt, ist jedesmal eine verdächtige Geschwulst; in dem Maasse seines Saftreichtums recidiviert es oft. Die Knorpelgeschwulst (Enchondrom), welche früher als unzweifelhaft gutartige Geschwulst geschildert wurde, kommt zuweilen in weichen, mehr gallertartigen Formen vor, welche eben solche inneren Metastasen bedingen können, wie der eigentliche Krebs. Selbst die Bindegewebsgeschwülste (Fibrome) werden unter Umständen reicher an Zellen, vergrößern sich, ihr Zwischenbindegewebe wird saftreicher, ja in manchen Fällen schwindet die Grundsubstanz so vollständig, daß zuletzt fast nur noch zellige Elemente übrig bleiben. So entstehen Formen, welche meiner Ansicht nach sehr unzweckmäßig fibroplastische Geschwülste genannt worden sind und viel besser mit dem alten Namen der Sarkome bezeichnet werden. Sie sind zunächst allerdings gutartig, aber nicht selten recidivieren sie, wie die Epithelialkrebse, in loco; unter gewissen Verhältnissen recurrieren sie in den Lymphdrüsen, und in manchen Fällen kommen sie in so ausgedehnten Metastasen durch den ganzen Körper vor, daß fast kein Organ davon verschont bleibt.“ („Cellulärpathologie“.)

Dieses Zitat mag vor allem auch zeigen, daß VIRCHOW nicht daran dachte, die homologen Tumoren als bloße Hyperplasien grundsätzlich von den echten Geschwülsten abzugrenzen.

VIRCHOW ging 1888 noch einmal zusammenfassend auf die Diagnose und Prognose des Krebses ein, im wesentlichen also auf die Frage der Gut- und Bösartigkeit. Er betonte in dieser Arbeit, daß es keine Tumoren gäbe, denen der Charakter der Bösartigkeit konstant und in gleicher Stärke eigen wäre; andererseits könnten auch die scheinbar gutartigsten und am meisten lokalen Geschwülste gelegentlich Metastasen machen. Demgemäß hätte „... die Frage nach dem Verlauf, so wichtig sie auch für die Betrachtung des einzelnen Falles ist, aufgehört, ein diagnostisches Prinzip zu ergeben.“ VIRCHOW machte sich nie anheischig, aus der Kombination physiologischer (= klinischer) und morphologischer Eigenschaften der Tumoren eine widerspruchsfreie Einteilung zustande

zu bringen. Angesichts der Unmöglichkeit einer solchen Synthese baute er die Diagnose, und damit die Klassifikation der Tumoren, sehr bewußt und nachdrücklich auf dem Primat der anatomischen Kriterien auf. Homologie und Heterologie blieben in dieser Einteilung die wichtigsten Prinzipien; mit ihnen ließen sich die Verlaufsmerkmale Gut- und Bösartigkeit im großen und ganzen, wenn auch nicht grundsätzlich, zur Deckung bringen. Tumoren mit standortgemäßen Geweben, also homologe, konnten dabei zur Hauptsache als gutartig gelten. Bei den aus standortfremden Geweben aufgebauten Geschwülsten entschied der Grad der Abweichung vom Ortstyp gemeinsam mit modifizierenden Faktoren (wie Gehalt des Tumorgewebes an Parenchymsaft) über den Grad der Bösartigkeit; derselbe konnte sehr geringfügig sein, wie beim Carcinoma epidermoidale und gewaltiges Ausmaß erreichen, wie beim Carcinoma melanodes. Die rein morphologisch zu stellende Diagnose, d.h. ohne Berücksichtigung des klinischen Verlaufs, sollte also immerhin gewisse elementare Aussagen über die Prognose weiterhin machen können.

VIRCHOW hatte die Entstehung aller heterologen Tumorgewebe durch atypische Differenzierung der örtlichen bindegewebigen Geschwulstmatrix erklärt (s. oben). Damit war natürlich nicht mehr viel anzufangen, nachdem sich einmal die Epithelialtheorie der Carcinome durchgesetzt hatte. Das Auftreten nicht nur standortfremder, sondern, wie nicht länger zu übersehen war, überhaupt nirgends in einem gesunden Organismus vorkommender Elemente, mußte anders erklärt werden. Unangetastet blieb VIRCHOWs Erkenntnis, daß alle Tumorzellen Körperzellen sein mußten. An den Körperzellen mußte sich nun ein ganz besonderer Vorgang abspielen, der den eigentlichen Schritt zur Bösartigkeit darstellt. Die wichtigste Theorie, die sich mit der Umwandlung vorher normaler Körperzellen in die atypischen Elemente der nicht homologen Geschwülste beschäftigte, ist durch das Stichwort *Anaplasie* gekennzeichnet. Auf diesen Begriff ist im Rahmen dieser historischen Übersicht kurz einzugehen.

HANSEMANN (1893, 1902, 1907, 1920) faßte darunter die neuartigen Eigenschaften, welche Tumorzellen annehmen können, zusammen. Die Entstehung anaplastischer Zellen erklärte er, in teilweiser Übereinstimmung mit BOVERI (1902, 1914), durch asymmetrische Zellteilungen mit ungleichmäßiger Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen, ferner durch degenerative Erscheinungen an einzelnen Chromosomen oder Chromosomenteilen. Auf diese Weise müssen Elemente auftreten, deren verringertes Kernchromatin wohl noch die Zellteilung, dagegen nicht mehr, bzw. nicht mehr in vollem Umfang, die Zelldifferenzierung zuläßt. Diese neuen Zellen weisen also gegenüber ihren Ursprungszellen einen Differenzierungsverlust, eine *Entdifferenzierung* auf. Als morphologischer Ausdruck dieser Entdifferenzierung gelten sinngemäß die sichtbaren Kern- bzw. Kernteilungsanomalien. Funktionell besteht die Entdifferenzierung, die als der Hauptinhalt des Anaplasiebegriffs HANSEMANNs aufzufassen ist, in einer Herabsetzung des Zella altruismus: die veränderten Elemente lösen sich aus dem straffen funktionellen Gefüge des Zellenstaates und erlangen damit zwangsläufig eine Steigerung ihrer selbständigen Existenzfähigkeit. Die beiden gekoppelten Eigenschaften — Verlust an Altruismus und Gewinn an Selbständigkeit — bilden somit das funktionelle Kennzeichen der Tumorzellen. In der letzten Übersicht (1920) gab HANSEMANN eine kurze und klare Definition seines Anaplasiebegriffes:

„Diesen verschiedenen Grad der Entdifferenzierung zusammen mit der größeren selbständigen Existenzfähigkeit bezeichne ich als Anaplasie, ein Name, der in diesem Sinne in die medizinische Nomenklatur übergegangen ist.“

Das Ausmaß der Anaplasie konnte dabei sehr verschieden sein. Wie waren nun aber die unterschiedlichen Grade der Anaplasie für die Einteilung der Tumoren zu bewerten? HANSEMANN stellte sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob sämtliche echten Geschwülste auf eine Anaplasie der Zellen zurückgeführt werden könnten:

„In gutartigen Geschwülsten, sowohl solchen, die sich von Epithelien, wie solchen, die sich von Binde-Substanzen aus entwickeln, finden sich weder an den ruhenden noch an den sich teilenden Zellen Veränderungen, die mit den oben als anaplastisch gedeuteten irgendwie in Übereinstimmung zu bringen wären. Freilich

finden sich auch in Geschwülsten, die unzweifelhaft mit Carcinomen nichts zu tun haben, die, soviel wir wissen, niemals in Carcinome übergehen, eigentümliche Abweichungen der Mitosen von denen des Muttergewebes. Die Veränderungen sind jedoch, besonders wenn man sehr zahlreiche Mitosen sieht, nicht so erheblich und vor allem nicht so principieller Natur wie in den bösartigen Geschwülsten. Dem könnte man freilich gegenüber halten, daß auch in Carcinomen geringer Anaplasie die Abweichung der Karyokinese nicht eine sehr erhebliche ist. Ich würde auch diese geringe Abweichung in Carcinomen geringer Anaplasie nicht als beweisend angesehen haben, wenn ich nicht die gradatim fortschreitende stärkere Abweichung in Carcinomen mit stärkerer Anaplasie beobachtet hätte und es ist im Auge zu behalten, daß die ersten Anfänge der Anaplasie ganz gering und unmerklich sind, wie man ja auch bekanntlich nicht imstande ist, jedes Carcinom, ohne Ausnahme, histologisch als solches zu erkennen.“ (1893)

Das heißt mit anderen Worten, daß die gutartigen Tumoren und ein Teil der bösartigen keine Anaplasie erkennen lassen, daß sich also Anaplasie und Bösartigkeit nicht voll zur Deckung bringen lassen. Vorhandensein der Anaplasie bedeutet zwar Bösartigkeit, ihr Fehlen jedoch nicht Gutartigkeit. HANSEMANN zog daraus den Schluß, daß eine scharfe Abgrenzung gut- und bösartiger Tumoren nicht möglich sei.

„Es ist daher ganz selbstverständlich und spricht durchaus nicht, wie von Manchen angenommen wird, gegen die Existenz anaplastischer Zustände, wenn man nicht imstande ist, die geringsten Grade der Anaplasie mit dem Mikroskop nachzuweisen. Selbst in solchen Fällen, wo die Zellen ihre größere selbständige Existenzfähigkeit bereits durch die vorhandene Malignität der Geschwulst dokumentiert haben. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, daß diese Verwischung der Grenze zwischen den gutartigen und bösartigen Geschwülsten nicht bloß für unsere mangelhafte Erkenntnisfähigkeit besteht, sondern auch in Wirklichkeit, und es haben eigentlich niemals die Pathologen daran gezweifelt, daß es eine scharfe Grenze zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten nicht gibt.“ (1907)

Damit steht nicht im Widerspruch, daß es nach HANSEMANN einen eindeutig charakterisierten Begriff der Bösartigkeit gibt:

„Die anatomische Definition der Malignität ist eine durchaus scharfe. Wir nennen einen Tumor maligne, wenn er destruierend, nicht nur verdrängend in die Umgebung hineinwächst und Metastasen macht, d. h. gleichartige Wucherungen, von dem Primärtumor getrennt.“ (1902)

Sind die Forderungen dieser Definition erfüllt, liegt einwandfrei ein bösartiger Tumor vor. Entspricht eine Geschwulst nur teilweise den Bedingungen, so ist die Situation mehrdeutig: HANSEMANN nennt Tumoren, die destruierend wachsen und rezidivieren, aber keine Metastasen machen, lokal bösartig; solche, die destruierend wachsen und gelegentlich Metastasen machen, bedingt bösartig.

Alle Abweichungen der Tumorzellen von normalen Zellen, morphologische so gut wie funktionelle, sind in dem Ausdruck Anaplasie zusammengefaßt. In dieser allgemeinen Verwendungsweise hat sich der Begriff als brauchbar und dauerhaft erwiesen. Über Entstehung und Natur dieser Abweichungen ist allerdings im Anschluß an die Arbeiten HANSEMANNS eine umfangreiche Diskussion entstanden. In ihren Rahmen gehört der Vorschlag von BENEKE und FISCHER-WASELS, den Begriff der Anaplasie durch den der *Kataplasie* zu ersetzen; da er keine neuen Einsichten ergeben hat, erübrigt sich hier seine Besprechung.

Die Vorstellungen HANSEMANNS wurden modifiziert von BORST. Dieser zweifelte an der Möglichkeit der Entdifferenzierung normaler differenzierter Zellen und glaubte eher, daß die morphologischen und funktionellen Besonderheiten der Geschwülste „... an einem von vornherein eigenartigen Gewebe, also infolge kongenitaler Anlage disponierten Gewebe ...“ (1902) zum Vorschein kämen. An diesem Ausgangsgewebe sollte sich ein quantitativ exzessives und qualitativ abnormes (degeneratives) Wachstum abspielen. BORST brauchte deshalb vor allem den Begriff der *Gewebsreife*:

„Die Differenzierung, Ausreifung der Gewebe ist in den Blastomen stets geringer als in den entsprechenden typischen Geweben. Der Grad der Atypie ist freilich sehr verschieden. Manche Geschwülste zeigen nur sehr subtile Unterschiede gegenüber den entsprechenden typischen Geweben — das sind die sogenannten homoioplastischen (homoiotypischen) Geschwülste oder Geschwülste von geringer Ana-(Kata-)plasie oder Geschwülste mit vorgeschrittener Gewebsreife. Bei anderen Blastomen verbirgt sich der normale Wachstumstypus mehr und mehr, die Atypie des Wachstumsproduktes tritt stärker hervor — das sind die sogenannten heteroplastischen (heterotypischen) Geschwülste, die stark ana-(kata-)plastischen Tumoren, die Blastome mit mangelhafter Gewebsreife.“ (1902)

Ein *autonomer Wachstumsexzeß* liegt nach BORST allen echten Geschwülsten zugrunde; in dieser Hinsicht besteht kein prinzipieller Unterschied zwischen gut- und bösartigen Tumoren:

„Dieser Wachstumsexzeß erreicht bei den malignen Geschwülsten die höchsten Grade. Und wenn deshalb bei den malignen Geschwülsten das blastomatöse Wachstumsproblem viel aufdringlicher in die Erscheinung tritt als bei den gutartigen, so ist es in den letzteren prinzipiell doch ebenso erhalten wie in den ersteren, und man wird nur verschiedene Grade der gleichen Störung des Zellebens annehmen dürfen, um den offenkundigen Beziehungen der benignen zu den malignen Blastomen gerecht werden zu können.“ (1924)

Morphologisch lassen sich gut- und bösartige Tumoren bis zu einem gewissen Grade durch das Ausmaß der Gewebsreife auseinanderhalten. Völlig verlässlich ist jedoch dieses Kennzeichen nicht. BORST gelangte daher zur Schlußfolgerung, daß nur das destruktive Wachstum die Bösartigkeit eines Tumors beweist: „So scheint mir also als ausschließliches Attribut der malignen Geschwülste nur die *Autodestruktivität* anerkannt werden zu können“ (1924).

Die Begriffe *Homologie* und *Heterologie* haben bis zum heutigen Tag eine gewisse Bedeutung behalten. Sie gestatten eine grob-übersichtsmäßige Beurteilung der Geschwülste, entsprechend der Formulierung von LETTERER:

„Die Erfahrung lehrt, daß die Gruppe der gutartigen Gewächse in der Regel den homologen Gewebsbau, die bösartigen den heterolog-atypischen Bau zeigen; aber auch diese Regel ist kein Gesetz und hat ihre Ausnahme.“ (1959)

Mit Homologie und Heterologie wird bewußt oder unbewußt eine histogenetische Aussage angestrebt. Nun wird aber im 20. Jahrhundert das Prinzip einer histogenetischen Einteilung der Tumoren, das seit VIRCHOW die morphologische Onkologie beherrscht hat, mit immer größerer Zurückhaltung gehandhabt. Immerhin ist dort, wo Tumorzellen eine ausgesprochene Ähnlichkeit mit Normalzellen aufweisen, eine Ableitung der einen Form aus der anderen naheliegend. Hier ist der Begriff der Homologie durchaus brauchbar; er entspricht der Gutartigkeit (v. ALBERTINI, 1955). Liegt jedoch eine solche Ähnlichkeit nicht vor, so wird die histogenetische Ableitung zur Spekulation. Dies gilt vielfach auch für den Versuch, Übereinstimmungen zwischen Tumorgeweben und Normalgeweben früher Entwicklungsphasen zu finden. Allerdings läßt sich manchmal strukturanalytisch ein Rückschluß auf embryonale oder fetale Gewebe durchführen (z. B. bei den epithelialen Geschwülsten der Schilddrüse). Im großen und ganzen kann aber der Begriff der Heterologie nicht mehr ausdrücken als die Ungewißheit der Ableitung; dies muß nicht gleichbedeutend sein mit Bösartigkeit.

Auch der Begriff *Anaplasie* hat sich gehalten. Er wird nicht selten gleichsinnig mit Heterologie gebraucht, geht aber im Grunde genommen weit darüber hinaus. Die Anaplasie drückt aus, daß die eingetretenen Veränderungen nicht mehr nur im Ungemäßen des Standortes und der Lebensphase liegen, daß es vielmehr für sie unter den normalen Geweben des wachsenden und erwachsenen Organismus überhaupt kein Pendant mehr gibt. Wie erwähnt, verstand HANSEMAN unter der Anaplasie alle morphologischen und funktionellen Abweichungen der Tumorzellen von Normalzellen. Dies ist theoretisch gerechtfertigt. In der praktischen Diagnostik spielen aber bisher nur die morphologischen Merkmale eine Rolle. Dementsprechend dient der Begriff der Anaplasie heute ganz überwiegend der zusammenfassenden Bezeichnung der Formabweichungen bösartiger Tumoren. In dieser Bedeutung wird er uns im folgenden Abschnitt wieder begegnen.

Welches ist nun die Gesamtbewertung der Gut- und Bösartigkeit von Tumoren in der klassischen Ära der deutschen Pathologie? Sie geht aus einer Formulierung von ALBRECHT (1907) hervor, die in unserer Zitate-reihe den Abschluß bilden soll:

„Die Unterscheidung der Geschwülste in benigne und maligne ist bekannter- und vielbeklagtermaßen keine wissenschaftliche, sondern eine praktische, keine pathologisch-anatomische, sondern eine klinische. Die Grenze ist keine scharfe, weder morphologisch, noch physiologisch. Aber ebenso oft wie die Theorie den unscharfen Begriff verwirft, ebenso oft hält ihn die Praxis ihr wieder zur Beantwortung vor. Klinisch wird man schließlich jeden Tumor als bösartig betrachten müssen, welcher durch seine Eigenart oder durch Komplika-

tionen, welche aus dieser Eigenart hervorgehen, im weiteren Verlauf zum Untergange seines Trägers führen muß. Pathologisch-anatomisch hat man sich im großen und ganzen dahin geeinigt, drei Haupteigentümlichkeiten als charakteristisch, wenn auch in verschiedenem Grade, bei malignen Tumoren zu betrachten:

1. gesteigerte, anscheinend unbegrenzte Assimilation und Proliferation;
2. Eindringen in normale Gewebe;
3. Metastasenbildung; wozu oft noch
4. die lokale Rezidivbildung gerechnet wird.“

Homologie und Heterologie sowie Anaplasie sind die wichtigsten Begriffe, die wir aus dem geschichtlichen Überblick übernehmen müssen, um den gegenwärtigen Stand des Malignitätsproblems darzulegen. Außerdem soll dieser historische Abschnitt die Konstanz des entscheidenden Ideengutes zeigen. Eine Grundvorstellung, wie diejenige von der Skala der Bösartigkeit, die heute so lebhaft diskutiert wird, liegt schon bei VIRCHOW voll ausgebildet vor. Erst in der Mitte unseres Jahrhunderts ist eine prinzipiell neue Idee über Gut- und Bösartigkeit aufgetaucht. Sie besteht in dem Versuch von BÜNGELER, nur noch die bösartigen Tumoren als echte Geschwülste anzuerkennen, die gutartigen dagegen als regulierte Wachstumsstörungen zu deuten und damit völlig aus der Klasse der Geschwülste auszuklammern. Die Betrachtung dieser Vorstellung soll jedoch nicht mehr in diesem geschichtlichen Teil, sondern im folgenden Kapitel vorgenommen werden.

III. Gut- und Bösartigkeit von Tumoren als Gegenstand der Grundlagenforschung

Dieses Kapitel soll in gedrängter Form eine Eigenschafts- und Bedeutungslehre der Tumoren vermitteln. *Was für Eigenschaften von Tumoren kann die Grundlagenforschung erfassen, und welche Folgerungen für die Bedeutung der Tumoren — ihre Gut- und Bösartigkeit — muß sie auf Grund dieser Eigenschaften ziehen?*

Von vornherein muß hierzu eine einschränkende Bemerkung gemacht werden: Der Großteil der zur Verfügung stehenden Untersuchungsergebnisse betrifft Tumoren, deren Bösartigkeit von Anfang an feststand und denen gerade deshalb das Interesse zugewandt wurde. Mit anderen Worten: Die bösartigen Tumoren sind besser erforscht als die gutartigen, und die Zusammenstellung der von der Grundlagenforschung erarbeiteten Tumoreigenschaften ergibt viel eher ein Inventar der Malignität als ein solches der Neoplasie schlechthin.

Das Kapitel ist folgendermaßen gegliedert:

1. Bemerkungen zur experimentellen Tumorforschung
2. Eigenschaften der Tumoren
 - a) Vorwiegend morphologische Eigenschaften
 - Zellbild
 - Chromosomen und Zellteilung
 - Gewebebild
 - Wachstum und Ausbreitung
 - Versuche zur Integration morphologischer Merkmale
 - b) Vorwiegend funktionelle Eigenschaften
 - Stoffwechsel
 - Antigenität
 - c) Besondere Tumor-Wirt-Probleme
 - Kachexie
 - Progression
 - Regression
 - d) Gesamtbeurteilung der Tumoren

1. Bemerkungen zur experimentellen Tumorforschung

Seit dem ersten Weltkrieg ist das Experiment der bestimmende Faktor der Tumorforschung. Den Ausgangspunkt der ganzen Entwicklung bildete die künstliche Erzeugung des Phänomens „Krebs“. Als die Japaner mit dem experimentellen Teerkrebs den Weg gewiesen hatten, wurden chemische und physikalische Cancerogene in kaum mehr zu überblickender Folge eingesetzt — Faktoren also, die zum „Cancer“ führen sollten und in unzähligen Fällen auch führten, denn daraufhin waren ja die Experimente in Dosierung und zeitlicher Ausdehnung angelegt. Erst nach und nach wurde erkannt, daß viele Cancerogene über Zwischenstadien, zu denen gutartige Tumoren gehören, das Endergebnis Krebs zustande bringen. Die experimentelle Tumorforschung steht jedoch unter dem Eindruck, daß es sich bei den gutartigen Geschwülsten tatsächlich nur um Stadien handelt, bei denen der Prozeß der Cancerogenese im allgemeinen nicht stehen bleibt — nicht um selbständige Tumortypen; dies wird uns später (III, S. 42; V, S. 64) beschäftigen. Diesen gutartigen Stadien wurden bisher kaum gezielte Untersuchungen gewidmet, und deshalb stellen die Beiträge der experimentellen Tumorforschung zur Frage der Gut- und Bösartigkeit in einem gewissen Sinne Nebenfunde dar.

Für die Beurteilung der gut- und bösartigen Stadien experimenteller Tumoren mußten vorerst die Kriterien verwendet werden, die in der Ära der morphologischen Tumorforschung erarbeitet worden waren. Das waren einmal die von den Pathologen aufgestellten histologischen und cytologischen Kennzeichen. Ferner wurde der elementare Begriff der Lebensgefährdung des Wirtsorganismus übernommen und als Lebensverkürzung vielfach quantitativ erfaßt. Es erwies sich jedoch als notwendig, Tumoren über die Lebenszeit des Wirts hinaus zu halten, ja außerhalb des Wirts zu konservieren. Deshalb wurden die Methoden der Transplantation und Gewebezüchtung ausgebaut, was die Bedeutung des individuellen Wirts und der Bedrohung seines Lebens als Maß der Malignität verminderte. Dennoch wurden die morphologischen Kriterien der Gut- und Bösartigkeit auf die transplantierten und sogar auf die explantierten Tumoren übertragen. Dabei berücksichtigte man nicht immer die Schwierigkeiten, die mit der Erfassung von Gut- und Bösartigkeit eines Tumors außerhalb des natürlichen und ursprünglichen Wirtsorganismus verbunden sind. HAMPERL wies 1952 auf diesen Zusammenhang hin:

„Wenn wir die Zurückhaltung bedenken, die uns das Studium und die genauere Kenntnis der menschlichen Tumoren hinsichtlich einer scharfen, naturwissenschaftlich begründeten Unterscheidung zwischen Gut- und Bösartigkeit auferlegt, dann kann man nur staunen, mit welcher Sicherheit der Begriff der Malignität von der experimentellen Geschwulstforschung vielfach gehandhabt wird, so als ob es sich um eine eindeutig definierte Qualität handelte.“

2. Eigenschaften der Tumoren

Nach dem im Einleitungskapitel Gesagten ist es verständlich, daß eine scharfe Abgrenzung morphologischer und funktioneller Eigenschaften undurchführbar ist. Insbesondere bei der Besprechung der morphologischen (d.h. mit morphologischen Methoden erfaßbaren) Merkmale müssen deshalb viele funktionelle Eigenschaften mitbehandelt werden.

a) Vorwiegend morphologische Eigenschaften

Unsere Aufmerksamkeit gilt hier in erster Linie den Tumoren des Menschen, deren Formanalyse ja auch im Zeitalter der experimentellen Forschung fortgesetzt wurde. Beobachtungen an den Tumoren der Laboratoriumstiere sollen zur Ergänzung herangezogen werden.

Den repräsentativsten Ausdruck findet die Tumormorphologie der Gegenwart in den ausführlichen Darstellungen von v. ALBERTINI (1955), EVANS (1956), HAMPERL (1956), MASSON (1956) und WILLIS (1960), ferner im „Atlas of Tumor Pathology“ des Armed Forces Institute of Pathology, Washington. Diese Werke stellen den Anschluß an die im

zweiten Kapitel behandelte klassische Konzeption der Tumormorphologie her. Zum Teil lassen sie daneben bereits den Einfluß von zwei neuen Methoden der morphologischen Analyse erkennen, nämlich der Exfoliativcytologie und der Elektronenmikroskopie.

α) Zellbild

Die deskriptive Cytologie der Tumoren hat, außer in den eben erwähnten Werken, ihren Niederschlag in dem Buch von COWDRY (1955) gefunden, sodann in neuester Zeit vor allem in der Darstellung von OBERLING und BERNHARD (1961), in der die vorläufig gründlichste Synthese licht- und elektronenmikroskopischer Befunde vollzogen ist.

Wir behandeln getrennt zunächst die lichtmikroskopische, anschließend die elektronenmikroskopische Morphologie der Tumorzellen. Dies ist gerechtfertigt im Hinblick auf den derzeitigen Stand der praktischen Einsatzmöglichkeiten der beiden Verfahren.

Die lichtmikroskopische Morphologie der Tumorzellen wird hier auf der Grundlage der *Exfoliativcytologie* dargestellt, denn diese Methode hat eine außerordentliche Verfeinerung der konventionellen deskriptiven Cytologie mit sich gebracht. Allerdings ist die folgende Bemerkung erforderlich: für die Pathologie waren die Zellmerkmale bisher nie die entscheidenden Punkte der Tumordiagnostik; diese beruhte vielmehr von jeher in allererster Linie auf den Gewebsmerkmalen. Die Exfoliativcytologie (PAPANICOLAOU, 1954) wurde deshalb von den Pathologen mit großer Skepsis aufgenommen. Sie wurde zunächst bestenfalls als Triagemethode für die Vornahme des nächsthöheren diagnostischen Eingriffs, bei dem dann die histologischen Kriterien in Funktion treten müssen, anerkannt (v. ALBERTINI, 1955). Hier hat sich nun, nach dem ersten Jahrzehnt von Erfahrungen mit der Exfoliativcytologie, ein gewisser Wandel vollzogen: die Methode darf bei manchen Tumorlokalisationen, wie den Portio- und Bronchuscarcinomen, als selbstständiges diagnostisches Verfahren gelten. Das ändert aber nichts daran, daß in gesamtlicher Betrachtung die histologische Geschwulstdiagnostik die entscheidende Instanz bleibt.

Die von der Exfoliativcytologie erfaßten Eigenschaften der Tumorzellen dienen der Erkennung der Malignität, deren morphologisches Inventar sie in ihrer Gesamtheit bilden. Jedes der nachfolgend aufgeführten Einzelmerkmale kann bei normalen oder wenigstens nicht-neoplastischen Zellen so gut vorkommen wie bei Tumorzellen jeder Art. PAPANICOLAOU hält dafür ein umfangreiches differentialdiagnostisches Register bereit. Erst die Summation von Einzelbefunden erlaubt eine Beurteilung, die aber oft bei einer der Zwischenklassen von PAPANICOLAOU haltmachen muß (PAPANICOLAOU I—V, wobei I das sichere Fehlen und V das sichere Vorhandensein der Malignität bedeutet). Die exfoliativcytologische Stufenleiter ist also eine solche der in der Methode vorhandenen Evidenz des Malignitätsnachweises und darf nicht mit einer Skala der Malignität verwechselt werden.

Unter diesen Gesichtspunkten sind die von PAPANICOLAOU angegebenen *allgemeinen cytologischen Kriterien der Malignität* zu beurteilen. PAPANICOLAOU teilt sie in drei Gruppen ein, nämlich (Reihenfolge verändert) in solche der ganzen Zelle, des Kerns, des Cytoplasmas.

An *Merkmale der ganzen Zelle* werden angegeben: Vergrößerungen der Zellen über den normalen Bereich hinaus; Abweichungen in der Form der Zellen; degenerative und nekrotische Veränderungen.

Bei den *Merkmale des Kerns* zählt PAPANICOLAOU die folgenden Malignitätskriterien auf: disproportionierte Kernvergrößerung mit deutlicher Verschiebung der Kern-Plasma-Relation; Hyperchromasie infolge erhöhten Chromatingehalts; Formabweichungen, wie Furchen-, Lappen-, Knospenbildungen; Vergrößerung der Nucleolen und Vermehrung ihrer Zahl über die normale Variabilität hinaus; Mehrkernigkeit in Verbindung mit Kernatypien; abnorme Mitosen; ausgesprochene Verdickung der Kernmembran; degenerative Veränderungen.

Die *Merkmale des Cytoplasmas* sind schließlich: besondere Färbungsreaktionen (ausgesprochene Baso- oder Acidophilie); Einschlüsse wie Pigmentkörner, Leukocyten, Zelltrümmer; atypische Vacuolenbildung.

Über alle diese Merkmale finden sich auch bei OBERLING und BERNHARD ausführliche Angaben, teilweise unter Zugrundelegung elektronenmikroskopischer Befunde.

Diesen letzteren haben wir uns nun zuzuwenden. Wie verhält es sich mit der *morphologischen Charakterisierung der Tumoren im Bereich der Elektronenmikroskopie*? Die großen Erwartungen, die an die neue Technik geknüpft wurden, bezogen sich auf die Auffindung spezifischer morphologischer Kennzeichen in den Zellen bösartiger Tumoren.

“These great expectations have not materialized. To date, it has been impossible to link the malignant process to specific fine structural alterations, and considering methodological limitations, one may even wonder if this will ever be possible.” (BERNHARD 1963.)

Alle Übersichten über die elektronenmikroskopische Morphologie normaler und neoplastischer Zellen (DALTON und FELIX, 1956; HOWATSON und HAM, 1957; MILLER, 1958; DALTON, 1959; OBERLING und BERNHARD, 1961; LUSE, 1961; BERNHARD, 1958, 1961, 1963) stimmen darin überein, daß bisher keine spezifischen Strukturmerkmale der Malignität nachweisbar sind. Dagegen hat die Elektronenmikroskopie die lichtmikroskopisch erarbeiteten Kriterien bestätigt und ergänzt. Die schon von früher bekannte Strukturvereinfachung, die mit der Malignität verbunden sein kann, ist auch elektronenmikroskopisch erfaßbar. BERNHARD (1961) weist darauf hin, daß infolge dieser Erscheinung Krebszellen und embryonale Normalzellen sehr ähnlich aussehen können, wobei folgende Eigenschaften im Vordergrund stehen: Unregelmäßigkeiten der Zellgrenzen, geringere Ausprägung der Zellpolarität, vorwiegend an freie Ribosomen gebundene Basophilie, Tendenz zur Schwellung der Mitochondrien, Erhöhung der Kern-Plasma-Relation. Hypertrophie der Nucleolen. Häufig zeigen allerdings die Krebszellen das Bild der homologen Embryonalzellen in karikaturmäßiger Verzerrung. Eventuell können mit Hilfe des Elektronenmikroskops in Tumorzellen, die im lichtmikroskopischen Aspekt übereinstimmen, Unterschiede im Differenzierungsgrad (in der „Entdifferenzierung“) aufgedeckt werden. HAGUENAU und ARNOULT (1959) demonstrierten dies für Zellen menschlicher Mammacarcinome und nahmen an, daß diese Möglichkeit in Zukunft die prognostische Beurteilung beeinflussen könnte. Zur Zeit ist diese Frage noch offen.

Auf elektronenmikroskopische Befunde an den Zelloberflächen wird im Abschnitt Gewebebild eingegangen.

Am Ende des Abschnitts über das Zellbild haben wir somit festzuhalten: *Auch unter Einbeziehung der Elektronenmikroskopie ist das Phänomen „Krebs“ — und damit erst recht das Phänomen „Tumor“ — auf cellulärem Niveau morphologisch noch nicht faßbar. Damit entfällt aber auch die Möglichkeit, auf diesem Wege gut- und bösartige Tumoren grundsätzlich zu unterscheiden.*

β) Chromosomen und Zellteilung

Hinsichtlich der Zellteilung stehen bei den Tumoren *quantitative und qualitative Besonderheiten* zur Diskussion.

Bei der quantitativen Seite des Problems handelt es sich um die *Zahl der (regulären) Zellteilungen* in Tumoren im Vergleich zu den homologen Normalgeweben. Von den Mausergeweben abgesehen, werden in nichtneoplastischen Geweben, die sich weder in Wachstum noch in Regeneration befinden, Mitosen ausgesprochen selten angetroffen. Auf diesem Hintergrund fiel von jeher die Häufung von Mitosen in manchen Tumoren auf. Diese Besonderheit wurde deshalb zur Beurteilung der Wachstumsgeschwindigkeit herangezogen, letztere wiederum mit der Bösartigkeit gleichgesetzt und damit aus der Zahl der Mitosen ein Malignitätskriterium geschaffen, das als solches in manche „Grading“-Systeme einging. Dieser unstatthafter Vereinfachung gegenüber hebt v. ALBERTINI (1955) hervor, daß die Häufigkeit der Mitosen lediglich ein Maß der Proliferation darstellt, diese aber in verschiedenen Tumoren und in verschiedenen Entwicklungsstadien derselben

Tumoren sehr stark wechseln kann. Tatsächlich ist das Wachstum der Tumoren ganz allgemein durch große Schwankungen gekennzeichnet, wobei Schübe rascherer Proliferation mit langsameren Phasen und eigentlichen Stillständen abwechseln können. Als temporärer Einzelbefund sagt also ein Mitoseindex nichts über das Gesamtverhalten eines Tumors, seine Gut- oder Bösartigkeit aus.

„Vielen gutartigen Geschwülsten können Mitosen völlig fehlen, nämlich dann, wenn es sich um weit ausdifferenzierte Gewächse handelt, die eine Gewebsreife erreicht haben, die dem Normalgewebe nahesteht. Es handelt sich dabei meist um alte Geschwülste, die ihre prospektive Bedeutung erreicht und damit auch ihr Wachstum eingestellt haben, z. B. ein altes Fibrom, das vorwiegend aus kollagenen Fasern besteht. In jungen gutartigen Geschwülsten, z. B. in zellreichen Fibromen, die noch wenig fibrilläre Zwischensubstanz ausgebildet haben, sieht man dagegen oft eine ganz beträchtliche Zahl von Mitosen.“ (v. ALBERTINI, 1955).

Die qualitative Seite des Problems der Zellteilung in Tumoren betrifft *Besonderheiten in Zahl und Struktur der Chromosomen*. Seit HANSEMAN und BOVERI wird das Vorkommen von numerisch abnormen Chromosomensätzen und von abnormen Einzelchromosomen in Tumorzellen registriert und mit Vorstellungen über die Entstehung der Tumoren in Verbindung gebracht. In neuerer Zeit steht dabei im Rahmen der somatischen Genetik die Mutationstheorie (Entstehung von Tumorzellen durch Mutation somatischer Zellen; BAUER, 1928, 1963) im Vordergrund. Dagegen wird erst seit rund 20 Jahren systematisch untersucht, welche Bedeutung die numerischen und strukturellen Chromosomenanomalien für das Verhalten der Tumoren besitzen (Übersichtsarbeiten: KOLLER, 1947, 1956, 1957, 1960; LEVAN, 1956, 1959; SCHULTZ, 1958; HAUSCHKA, 1956, 1958, 1961, 1963; RUTISHAUSER, HAEMMERLI und STRÄULI, 1963). Auch hier dient als Vergleichsbasis die Stabilität der normalen Zellen im Hinblick auf Zahl und Struktur ihrer Chromosomen. Obwohl bei bestimmten Zellklassen polyploide Elemente häufig, ja regelmäßig auftreten, zeigt die weit überwiegende Mehrzahl aller somatischen Zellen den diploiden Chromosomensatz. Noch seltener als Zahlenabweichungen sind bei den normalen Zellen Strukturabweichungen der Chromosomen.

In Tumoren kommen beide Anomalien verhältnismäßig häufig vor. Die zahlreichen Geschwülste ohne solche Abweichungen beweisen jedoch, daß numerische und/oder strukturelle Veränderungen am Genom keine absolute Bedingung der Neoplasie darstellen. Damit erhebt sich die Frage, ob Chromosomenveränderungen wenigstens für bösartige Tumoren charakteristisch sind. Auch das ist jedoch nicht der Fall; die nachfolgenden Ausführungen sollen das kurz belegen. Dabei muß jedoch weitgehend auf Ergebnisse abgestellt werden, die an transplantablen Tiertumoren gewonnen wurden.

Cytogenetik und Populationsgenetik der Tumoren erfuhren ihren großen Aufschwung mit dem Einsatz der *Ascitestumoren von Maus und Ratte* (BAYREUTHER, 1952; LEVAN und HAUSCHKA, 1952; MAKINO, 1952, 1956; HAUSCHKA, 1953; MAKINO und KANO, 1953; TJIO und LEVAN, 1954; SCHAIBER, 1955; SCHÜMMELFEDER und WESSEL, 1956; YOSHIDA, 1956). Es handelt sich dabei durchwegs um bösartige Geschwülste, denn die Fähigkeit eines Tumors, in der Suspensionsform zu existieren, bedeutet an und für sich, daß die Progression weit vorgeschritten ist. Trotz dieser Tatsache kennt man Ascitestumoren, die *diploid* sind und *keine strukturellen Chromosomenveränderungen* erkennen lassen. Bei manchen transplantablen Tumoren — übrigens nicht nur bei Ascitestumoren, sondern auch bei Hämoblastosen — kann dieser „Normalzustand“ des Genoms seit Jahren als stabiles Merkmal verfolgt werden (HAUSCHKA, 1958, 1961). Den Übergang zu Geschwülsten mit sichtbar abnormem Genom bilden die *pseudodiploiden* Tumoren. Ihre Zellen besitzen zwar im großen und ganzen die normale artspezifische Chromosomenzahl (die allerdings oft durch Fehlen von Chromosomen einerseits und Vermehrung — Polysomie — von Chromosomen andererseits zustandekommt); dagegen liegen stets an einzelnen Chromosomen strukturelle Abweichungen vor. Der Großteil der Ascitestumoren ist nun aber eindeutig *polyploid bzw. aneuploid*, wobei hyperdiploide Werte und solche in der Nähe der Tetraploidie am häufigsten angetroffen werden. Fast regelmäßig sind mit diesen numerischen Abweichungen auch strukturelle verbunden. Die atypischen Chromosomen-

zahlen sind nicht so zu verstehen, daß sie immer in sämtlichen untersuchten Zellen eines Tumors verwirklicht sind. Im allgemeinen stellen die Ascitestumoren gemischte Populationen dar, die sich aus Zellrassen mit verschiedenem Genotypus zusammensetzen. Meist überwiegt ein Populationsanteil mit einer bestimmten Chromosomenzahl, die sog. *Stammlinie*; daneben kommen Zelllinien mit anderen Werten vor, die u.U. weit streuen. Im Verlaufe der Transplantationen können Führungswechsel erfolgen; an die Stelle einer bisherigen Stammlinie tritt eine neue, die fast immer einen höheren Grad von Polyploidie bzw. Aneuploidie repräsentiert. Dieses Vorkommnis kann mit einem deutlichen Progressionsschub verknüpft sein. Schon der Übergang eines Tumors in die Ascitesform, d.h. die Erwerbung der Fähigkeit zur Existenz in Suspension, stellt einen Progressionsschritt dar, und tatsächlich erfolgt in dieser Phase auch häufig eine Ablösung in der Stammlinie. Instrukтив ist ein von KLEIN (1955) bekanntgegebenes Beispiel: ein Mammacarcinom der Maus mit dem normalen diploiden Satz von 40 Chromosomen ging spontan in einen hypotetraploiden Ascitestumor mit 72 Chromosomen über. Polyploide Tumorzellen können offenbar den Einflüssen der Umwelt, also des Wirts, mit einer höheren adaptiven Plastizität begegnen als diploide Zellen. Aus diesem Grunde kann in bestimmten Entwicklungsphasen eines Tumor-Wirt-Systems die Selektion einer Stammlinie höherer Ploidie relativ rasch vor sich gehen und die Weiterexistenz des Tumors sicherstellen.

Dies sind lediglich einige Hinweise auf die wichtigsten Vorstellungen, die die Cytogenetik der Tumoren entwickelt hat, und zwar überwiegend an Ascitestumoren der Nagetiere. Wie weit sie auch für Tumoren zutreffen, die nicht transplantabel sind und vor allem auch nicht die extreme Progression der Ascitestumoren durchgemacht haben, bleibt abzuwarten. Zahlreiche Hinweise legen nahe, daß es sich um allgemeine Gesetzmäßigkeiten handelt, wenn auch in nicht-transplantablen soliden Tumoren die populationsgenetischen Verschiebungen eine viel geringere Dynamik aufweisen als in Ascitestumoren.

Beim *Menschen* gibt es keine echten Ascitestumoren, höchstens *tumorzellhaltige Exsudate*. An solchen, ferner an *Leukämien*, wurden bisher die meisten zuverlässigen cytogenetischen Untersuchungen durchgeführt (HANSEN-MELANDER, KULANDER und MELANDER, 1956; KOLLER, 1956; ISING und LEVAN, 1957; MAKINO, ISHIHARA und TONOMURA, 1959; NOWELL und HUNGERFORD, 1960, 1961; ISHIHARA, MOORE und SANDBERG, 1961; SANDBERG, ISHIHARA, MIWA und HAUSCHKA, 1961; FITZGERALD, 1962; ISHIHARA, KIKUCHI und SANDBERG, 1963). Auch bei soliden menschlichen Tumoren wurden Chromosomenanalysen in Angriff genommen (FRITZ-NIGGLI, 1954, 1955). Die technischen Schwierigkeiten sind hier erheblich größer als bei tumorzellhaltigen Exsudaten und Leukämien, und erst in jüngster Zeit zeichnen sich Wege zu ihrer Überwindung ab. Dies ist ein weiterer Grund dafür, daß sich auch beim Menschen die bisherigen Untersuchungen weit überwiegend auf bösartige Tumoren erstrecken. Die Resultate stimmen mit den an Ascitestumoren gewonnenen Einsichten überein und lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Es gibt unter den exsudatbildenden Geschwülsten und Leukämien des Menschen eindeutig diploide Tumoren, bei denen bisher auch keine strukturellen Chromosomenveränderungen nachweisbar sind. Ferner kommen pseudodiploide Tumoren vor; das wichtigste Beispiel ist die chronische myeloische Leukämie, bei welcher bereits in zahlreichen Fällen im numerisch normalen Karyotyp ein abnormes Chromosom (das sog. Philadelphia-Chromosom) gefunden wurde. Schließlich besitzt ein Teil — und zwar wahrscheinlich der größere Teil — der exsudatbildenden Tumoren aneuploide Zellen, deren Chromosomenzahlen mit Vorliebe um den diploiden, triploiden und tetraploiden Wert schwanken. In diesen Kernen gelangen die verschiedenartigsten Formveränderungen der Chromosomen zur Beobachtung. — Alle diese Angaben beziehen sich auf die Stammlinien. In anderen Populationsanteilen können viel stärkere Abweichungen vorliegen. So beschreiben SANDBERG, ISHIHARA, MOORE und PICKREN (1963) Zellen aus dem Peritonealexsudat eines Falles von Colonecarinom, die 600 und mehr Chromosomen, gelegentlich sogar einige tausend Chromosomen enthalten.

Viel spärlicher und naturgemäß auf solides Wachstum beschränkt sind Angaben über das *Genom gutartiger menschlicher Tumoren* (ISHIHARA und MAKINO, 1960; HAUSCHKA, 1961). Erfasst und fast ausnahmslos als diploid befunden sind vorderhand Papillome verschiedener Lokalisationen.

Angesichts der Schwierigkeiten, die exakten Chromosomenanalysen bei soliden Tumoren entgegenstehen, werden in jüngerer Zeit in zunehmendem Maße *Bestimmungen der Desoxyribonucleinsäure (DNS) in Tumorzellkernen* zu Aussagen über die Ploidie herangezogen. Die feineren Schwankungen der Chromosomenzahlen werden damit nicht erfaßt. Dafür lassen sich in großen Zahlen von Tumorzellen wenigstens die Größenordnungen der Genome bestimmen, wobei als weiterer Vorteil hinzutritt, daß auch die intermitotischen Kerne gemessen werden können. Die wichtigsten Ergebnisse sollen deshalb hier erwähnt werden, obwohl damit der Rahmen der vorwiegend morphologischen Eigenschaften überschritten wird. Für umfassende populationsgenetische Analysen ist eine Kombination der morphologischen und cytochemischen Methodik unerlässlich.

Wir beschränken uns hier auf Untersuchungen an Tumoren des Menschen (LEUCHTENBERGER, LEUCHTENBERGER und DAVIES, 1954; ATKIN und RICHARDS, 1956; LEUCHTENBERGER, 1958; ATKIN, RICHARDS und ROSS, 1959; STICH, FLORIAN und EMSON, 1959, 1960; BADER, 1959; ATKIN und ROSS, 1960; LEUCHTENBERGER und LEUCHTENBERGER, 1960; OJIMA, INUI und MAKINO, 1960; REID und SINGH, 1960; RICHARDS und ATKIN, 1960; GRUNDMANN, HILLEMANN und RHA, 1961; ATKIN 1962; OJIMA, INUI und TAKAYAMA, 1962; SANDRITTER, 1962; SANDRITTER und FISCHER, 1962; STICH und STEELE, 1962; SEIDEL und SANDRITTER, 1963). Die mit den verschiedenen Verfahren der cytophotometrischen DNS-Messung erzielten Ergebnisse lassen folgende Schlüsse zu:

In ruhenden Normalgeweben scharen sich die DNS-Werte eng um einen Mittelwert, der das normale Genom repräsentiert. Mausergewebe zeigen — in Übereinstimmung mit der den Mitosen vorangehenden DNS-Synthese — eine Streuung zwischen diploiden und tetraploiden Werten. Gutartige Tumoren verhalten sich fast ausnahmslos wie die homologen Normalgewebe. Dasselbe kann bei bösartigen Geschwülsten zutreffen; meistens ist aber bei ihnen eine mehr oder weniger starke Streuung der DNS-Werte vorhanden. In der Regel herrschen innerhalb der Gesamtstreuung bestimmte Größenbereiche vor, die z.T. als Stammlinien aufzufassen sind; sie können einem diploiden Genom entsprechen, liegen aber häufiger in einer aneuploiden bzw. polyploiden Region. Frühstadien, z.B. das Carcinoma in situ der Portio, besitzen i.a. bereits das DNS-Muster bösartiger Tumoren.

Die synoptische Auswertung von morphologischen Chromosomenanalysen und DNS-Bestimmungen gewährt Einblick in die wirklichen populationsgenetischen Verhältnisse der Tumoren. Die morphologische Untersuchung hält die exakten Chromosomenzahlen und -formen der bis zur Metaphase gelangenden Tumorzellen fest und deckt damit denjenigen Populationsanteil auf, der sich teilt und dadurch die Proliferation gewährleistet, d.h. eben die Stammlinie. Die cytochemische Untersuchung weist nach, welche weiteren Populationsanteile sich allenfalls in einem Tumor befinden, läßt also recht eigentlich das erkennen, was heute als *Mosaikstruktur von Tumoren* bezeichnet wird (STICH und STEELE, 1962; STICH, 1963). Damit taucht eine Vorstellung auf, die für die *theoretische Deutung* der Gut- und Bösartigkeit von zunehmender Wichtigkeit ist, daß nämlich *der Wettbewerb der in einem Tumor vorhandenen Zelllinien, unterschiedlich beeinflusst durch Wirtsfaktoren, das Gesamtverhalten eines Tumors ausmacht*. STICH und STEELE (1962) stellten dies folgendermaßen dar:

"...not all cell types present in a tumor divide. Some of the aneuploid cells apparently do not enter mitosis and others proceed to the metaphase but do not complete a normal mitotic cycle. This observation raises the question whether all the cells composing a tumor have malignant properties. It could be assumed that only the dividing cells, which contribute to the growth of the tumor, are malignant neoplastic cells. Such an assumption, however, must be considered with extreme caution, because it seems doubtful that all the nondividing cells should have lost their potentiality to divide. It can be only concluded that the nondividing

or rarely dividing cell types are inferior to the stemline cells in regard to multiplication at the time of sampling. Changed environmental conditions may favor one of these cell types over the established stemline. The shift in cell populations of tumors exposed to radiation or antimetabolites supports such an assumption."

In dieser Gedankenwelt ist auch Platz vorhanden für die Möglichkeit einer rückläufigen Bewegung, d.h. für die *populationsgenetische Deutung der Tumorregression*: "A minor karyotypic change could expurgate the neoplastic transformation by producing a relatively nonmalignant or entirely harmless variant" (HAUSCHKA, 1961). Erste experimentell gewonnene Unterlagen liegen vor (HAUSCHKA, 1958; HAUSCHKA und LEVAN, 1958; Hsu, 1960).

Es ist gar nicht anders denkbar, als daß alle diese Vorstellungen nach und nach zu einer *gedanklichen Umgestaltung des Problems der Gut- und Bösartigkeit* führen müssen. Wie weit sie in absehbarer Zeit auch für die *praktische Beurteilung* gut- und bösartiger Tumoren Bedeutung erlangen werden, ist vorderhand nicht abzusehen (vgl. auch ATKIN und RICHARDS, 1962).

An die Besprechung von Chromosomen und DNS-Gehalt muß sich hier diejenige des *Sexchromatins* anschließen. Wiederum soll nur auf die Verhältnisse bei den Tumoren des Menschen eingegangen werden (für die Gesamtheit der mit dem Sexchromatin zusammenhängenden Fragen vergleiche man: Symposium on Sex Chromatin, Acta Cytologica 6, 1—142, 1962).

Das Sexchromatin tritt in den intermitotischen Kernen von somatischen Zellen des Menschen und vieler Säugetiere in Erscheinung; es geht hervor aus einem X-Chromosom, das eine stark kondensierte Heterochromatinmasse bildet. Dies ist jedoch nur dann der Fall, wenn sich ein weiteres X-Chromosom im Kern befindet; dieses zweite X-Chromosom verhält sich als Euchromatin und ist nicht sichtbar. Demgemäß besitzen nur die Zellen des weiblichen Organismus ein echtes Sexchromatinkörperchen. Die Zahl dieser Körperchen kann sich vermehren in Zellen mit mehr als zwei X-Chromosomen; es besteht also eine Korrespondenz zwischen Ploidie und Anzahl der Sexchromatinkörperchen (BARR und CARR, 1962; GRUMBACH und MORISHIMA, 1962; OHNO, 1963). Was für die normalen Gewebe gilt, trifft nach MOORE und BARR (1955) bzw. BARR und MOORE (1957) sowie SOHVAL und GAINES (1955), RIVIÈRE (1956) und MORETTI (1959) auch für gutartige Tumoren zu; ihre Kerne zeigen eine eindeutig männliche bzw. weibliche Konstellation, die dem Geschlecht des Tumorträgers entspricht (abgesehen von manchen Teratomen, auf die in diesem Zusammenhang nicht einzugehen ist). Auch in einem Teil der bösartigen Tumoren kann das Sexchromatin beobachtet werden (TAVARES, 1957, 1962). Im Zusammenhang mit den strukturellen Veränderungen, die in Kernen bösartiger Tumoren vorliegen können, wird allerdings die Beurteilbarkeit des Sexchromatins oft sehr erschwert, wenn nicht verunmöglicht. Die Vorsicht ist deshalb gerechtfertigt, von „chromocenters resembling sex chromatin“ zu sprechen (DE WITT, RABSON, LEGALLAIS, DEL VECCHIO und MALMGREN, 1959; DE WITT, 1962). Unter diesem Vorbehalt sind die Unterschiede zu beurteilen, die zwischen dem Verhalten des Sexchromatins in Normalgeweben und gutartigen Tumoren einerseits und manchen bösartigen Tumoren andererseits festgestellt worden sind. Sie wirken sich naturgemäß vor allem bei den Tumoren der Frauen aus; BARR und MOORE (1957) fanden hier durchwegs geringere Werte als in normalen weiblichen Geweben, wobei für ca. ein Viertel der Fälle die Prozentzahlen im männlichen Bereich lagen. Die Verfasser betonen, daß dies keine chromosomale Geschlechtsumkehr bedeutet, sondern lediglich eine der verschiedenen in bösartigen Zellen möglichen morphologischen Chromosomenabweichungen. Aufschlußreich sind die Sexchromatinwerte, die MORETTI (1959) beim Vergleich gut- und bösartiger Ovarialtumoren ermittelte: in serösen Cystomen fand er 59,5%, in pseudomucinösen Cystomen 61% und in den beiden verkrebtsten Formen 48,08 bzw. 51,33%; Adenocarcinome ließen das Sexchromatin in 29,6% und solide Carcinome in 18,9% erkennen. Die prozentuale Erkennbarkeit des Sexchromatins bei gut- und bösartigen Geschwülsten kann also Unterschiede aufweisen, die offensichtlich teils mit Hetero- und Aneuploidie, teils mit degenerativen Kernveränderungen zusammenhängen. Nach BARR und MOORE (1957) geht das Verschwinden des Sexchromatins in bösartigen Geschwülsten mit der Entdifferenzierung und Anaplasie parallel. TAVARES (1957, 1962) versuchte sogar, die Selbständigkeit seiner Gruppe der „undifferentiated-cell carcinomata“ mit Hilfe der Sexchromatin-Abweichungen zu stützen. Auf morphologische Unterschiede am Sexchromatin selbst wurde bisher kaum aufmerksam gemacht. Dagegen kann das Sexchromatin in polyploiden bösartigen Tumoren in doppelter und mehrfacher Anzahl pro Kern festgestellt werden (ATKIN, 1960). Nach BARR und MOORE ist es in über 15% der bösartigen Tumoren mehrfach vorhanden. Gewebekulturen scheinen diesen Unterschied allerdings nicht aufzuweisen: DE WITT, RABSON, LEGALLAIS, DEL VECCHIO und MALMGREN sahen mehr als 2 (bis 4) sexchromatinartige Chromozentren in 8% der Kerne zweier menschlicher Fibroblastenkulturen, 4% der Kerne eines menschlichen Knochenmarks sowie 4% der Kerne eines menschlichen Brustdrüsenkrebses. Es handelt sich dabei um den Ausdruck einer Polyploidie, wie sie in Gewebekulturen nicht selten auftritt. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache läßt die Gewebezüchtung beim Sexchromatin so wenig wie bei vielen anderen cytologischen Merkmalen einen grundsätzlichen Unterschied zwischen normalen und neoplastischen Geweben erkennen. ORSI und RITTER (1958) fanden hinsichtlich prozentuaalem Vorkommen und morphologisch-färberischen Eigenschaften des Sexchromatins überhaupt keine Abweichungen zwischen einem rezent kultivierten menschlichen Mammatumour von allerdings nicht erwähnter

klinischer Dignität und den verschiedensten Geweben von Menschen bzw. Primaten. In altkultivierten Tumorzellstämmen, z. B. HeLa, ist das Sexchromatin im allgemeinen nicht mehr erkennbar. — Trotz aller methodischen Schwierigkeiten wurde gelegentlich für Tumoren des Menschen eine Diskrepanz zwischen „Tumorgeschlecht“ und Geschlecht des Patienten vermutet. Während sich LEHMANN, HODGES und OYAMADA (1959) über Prostatatumoren zurückhaltend äußerten, gingen HIENZ und EHLERS (1957) bzw. EHLERS und HIENZ (1958) bei den Mammacarcinomen erheblich weiter: sie nahmen einen Zusammenhang zwischen Erfolg bzw. Mißerfolg der Hormontherapie und zellkernmorphologischem Tumorgeschlecht an. Spätere Untersucher (ZANELLA, PERACCHIA und CHIAMPA, 1961) bestätigten dies nicht, und die Frage muß heute mindestens als unentschieden gelten (vgl. auch HIENZ, 1959).

Aus allen bisherigen Ausführungen geht folgendes eindeutig hervor: *Nach dem derzeitigen Stand der Kenntnisse über Zellteilung und Chromosomen ist eine grundsätzliche Unterscheidung von gut- und bösartigen Tumoren auf karyologischer Grundlage ausgeschlossen.*

Schließlich sind hier noch einige Hinweise auf das Problem der *Amitose* erforderlich. Seit REMAK und FLEMMING wird angenommen, daß es neben der Mitose auch eine Amitose gibt, d. h. eine Teilung durch einfache, direkte Durchschnürung zuerst des Nucleolus, dann des Kerns und schließlich — fakultativ — auch des Plasmas. Das entscheidende Merkmal ist das Fehlen der Karyokinese. Manche Cytologen bezweifeln das Vorkommen echter Amitosen. Eine grundsätzliche Ablehnung ist aber sicher falsch. BUCHER (1959) bearbeitete das reichlich komplexe Problem der Amitose monographisch und gelangte zum Ergebnis, „daß die amitotische Kernteilung durch Untersuchungen an lebenden Zellen — insbesondere von Gewebekulturen in vitro, aber auch von anderen Untersuchungsobjekten — nachgewiesen ist“.

Im großen und ganzen müssen Amitosen die Bedeutung eines proliferativen Prozesses haben, wenn sie auch möglicherweise Ausdruck der Zellvermehrung unter erschwerenden Umständen sind (Erschöpfungsteilungen: HOMANN, 1952). Amitosen wurden früher eher häufiger festgestellt als heute, wobei offenbar Fehldeutungen atypischer Erscheinungsbilder von Mitosen eine Rolle spielten. Gelegentlich wurden wohl auch Kernsegmentationen bzw. -fragmentationen mit Amitosen verwechselt, also regressive Vorgänge (UNDRITZ, 1958), die von den progressiven Amitosen unterschieden werden müssen. Mit solchen Verwechslungen ist in erhöhtem Maße bei bösartigen Tumoren zu rechnen, in denen atypische Mitosen und Segmentierungen polyploider Kerne häufiger als in normalen Geweben vorkommen. Bei manchen älteren Beschreibungen ist deshalb eine Entscheidung kaum möglich. Dies gilt z. B. für die Entstehung lebensfähiger Tumorzellen durch sog. Kernsprossung. So wurden die von GHON und ROMAN (1916) in Lymphosarkomen beobachteten Zwergzellen auf Amitosen zurückgeführt. In neuerer Zeit setzte sich HOMANN für die Existenz echter Amitosen in bösartigen Tumoren ein. Er zeigte (1952), daß sich in Mäuse-Ascitestumoren amitotische Kernteilungen als häufige, amitotische Zellteilungen dagegen als seltene Vorkommnisse erkennen ließen. STEVENS und SCHWENK (1959) beobachteten Amitosen in einem Ascitestumor des Goldhamsters. HOMANN (1955) beschrieb Amitosen auch in bösartigen Tumoren des Menschen, und zwar in bis zu 80 % aller Zellteilungsbilder. Naturgemäß sind histologische Präparate in dieser Hinsicht schwierig zu beurteilen. Es gibt aber Bilder von weitreichender Evidenz. So sind in rasch gewachsenen Chondrosarkomen fast nie Mitosen zu finden, dagegen sehr viele Zellen mit zwei Kernen und sehr viele spiegelbildlich angeordnete Zellen. Es ist deshalb naheliegend, hier an Amitosen zu denken; LICHTENSTEIN (1959) teilt diese Auffassung („cell division in chondrosarcomas tends to be amitotic“). GEY, BANG und GEY (1954) konnten Amitosen in roller-tube-Kulturen eines menschlichen Chondrosarkoms direkt beobachten. — Auf jeden Fall muß festgehalten werden, daß die Amitose bestenfalls einen pathologischen Zustand anzeigt. Ihr vielfaches Vorkommen in einem Gewebe spricht jedoch für dessen bösartig-neoplastische Natur, da anscheinend kein anderer pathologischer Prozeß eine gleiche Häufung dieser Anomalie erkennen läßt.

Am Ende der beiden Abschnitte über die cellulären Merkmale der Tumoren haben wir uns zu fragen, wie weit der Begriff einer *bösartigen Zelle* gerechtfertigt ist. Der Aus-

druck „malignant cell“ ist in der angelsächsischen Literatur geläufig — was bedeutet er aber? Die Frage kann auch so formuliert werden: Ist der Begriff der Bösartigkeit schon auf die Einzelzelle anwendbar, oder ist er nur für Zellverbände sinnvoll? Bösartigkeit ist letzten Endes durch die Lebensbedrohung charakterisiert und kann deshalb auf Einzelzellen nicht unmittelbar zutreffen. Doch ist es zweifellos erlaubt, von Zellen eines bösartigen Tumors zu sprechen, vorausgesetzt, daß die Natur des Tumors mittels eindeutiger Kriterien bestimmt worden ist. Die Populationsanalysen zeigen nun aber, daß nicht alle Zellen eines bösartigen Tumors gleich bösartig oder überhaupt bösartig sind (wie es umgekehrt auch denkbar ist, daß nicht jede Zelle eines gutartigen Tumors gutartig ist). Wirklich bösartig ist die Zelle eines bösartigen Tumors dann, wenn sie zum Ausgangspunkt eines neuen bösartigen Tumors werden kann; sie muß also die prospektive Bedeutung (und nicht die prospektive Potenz) zur Bildung eines bösartigen Tumors aufweisen (v. ALBERTINI, 1949). Daß eine Einzelzelle diese Bedeutung besitzen kann, ist von der experimentellen Onkologie vielfach demonstriert worden, seit FURTH und KAHN (1937) erstmals eine Leukämie mit einer einzigen Zelle übertragen hatten. Für die Metastasierung ist diese Tatsache von großer Wichtigkeit. — Wir müssen aber noch einen Schritt weiter gehen. Zellen mit der prospektiven Bedeutung zur Bildung eines bösartigen Tumors kommen nicht nur in bösartigen Tumoren bzw. in Tumor-Wirt-Systemen vor. Sie können *in vitro* in Explantaten normaler (vorwiegend embryonaler) Zellen entstehen. Trotz vieler unverwertbarer Mitteilungen gibt es Untersuchungen, die keine Zweifel an dieser Möglichkeit zulassen. Solange die *Malignisierung in vitro* nur aus dem morphologischen und funktionellen Verhalten der betreffenden Zellen in der Kultur erschlossen wird, bleibt der Sachverhalt anfechtbar; er ist es nicht mehr, wenn die Rückverpflanzung der veränderten Zellen in den homo- bzw. isologen Wirt zum unmittelbaren Wachstum eines bösartigen Tumors führt. Naturgemäß kann dieser Beweis wohl beim Versuchstier, dagegen kaum beim Menschen erbracht werden (EARLE, NETTLESHIP, SCHILLING, STARK, STRAUS, BROWN und SHELTON, 1943; GEY, GEY, FIROZ und SELF, 1949; EARLE, SHELTON und SCHILLING, 1950; GEY, COFFMAN und KUBICEK, 1952; LEIGHTON, KLINE und ORR, 1956; BERMAN, STULBERG und RUDDLE, 1957; MOORE, 1957; SYVERTON, 1957; LEVAN und BIESELE, 1958; LEVAN, 1959). — Ist die Malignität der Einzelzelle u. U. reversibel? Die Molekularpathologie beschäftigt sich mit dieser Frage, doch liegen noch keine für eine Übersicht verwertbaren Resultate vor.

Fassen wir nun das Problem der „malignant cell“ zusammen: *Der Begriff der bösartigen Zelle, umschrieben durch die prospektive Bedeutung zur Bildung eines bösartigen Tumors, muß anerkannt werden, und zwar innerhalb und außerhalb eines Tumor-Wirt-Systems. Mit morphologischen Methoden allein kann jedoch die dieser Definition entsprechende Zelle nicht eindeutig erfaßt werden.*

γ Gewebebild

Die morphologische Tumordiagnostik und damit die Tumordiagnostik überhaupt stützt sich nach wie vor in allererster Linie auf histologische Kriterien. Dies hat seine guten Gründe. Wichtige Eigenschaften der Tumorzellen kommen erst im Gewebeverband zum Vorschein, indem einerseits in den Zellen vorhandene, aber schwer erkennbare Merkmale summiert bzw. potenziert werden, andererseits bestimmte Besonderheiten der Zellen erst im Kontakt mit anderen Zellen wirksam werden. Ersteres betrifft vor allem den Differenzierungsgrad, letzteres die räumliche Ausbreitung. Dies sind denn auch die beiden Hauptfragen der histologischen Diagnostik in bezug auf die Gut- und Bösartigkeit: *Welchen Differenzierungsgrad erreicht der Tumor, und wie verhält er sich zu seiner Umgebung?* Die zweite Frage wird wegen ihrer besonderen Wichtigkeit in einem eigenen Abschnitt behandelt. — Das Gewebebild eines Tumors offenbart aber nicht nur Eigenschaften, die in den Tumorzellen unmittelbar vorgebildet sind; es weist auch Züge auf, die der Stufe Histologie eigen sind. Zu ihnen gehören regressive Vorgänge im Tumor

und Reaktionen des Wirtsorganismus; beide sind stark abhängig vom Tempo, den der in einem Gewebe ausgebrochene Wachstumsexzeß anschlägt. Letzteres läßt sich einigermaßen beurteilen an Hand der Mitosenzahl; was sie für die Beurteilung von Gut- und Bösartigkeit bedeutet, wurde im vorangehenden Abschnitt erläutert.

Wir haben also das Gewebebild an dieser Stelle unter dem Gesichtspunkt des *Differenzierungsgrades* zu beurteilen. Dafür kommen drei Möglichkeiten in Betracht:

a) Die Differenzierung des Tumors entspricht derjenigen des homologen Normalgewebes. Dies ist die Regel bei den gutartigen Tumoren. Die aspektmäßige Übereinstimmung kann so ausgesprochen sein, daß an eine bloße Überproduktion normaler Zellen gedacht werden muß; es liegt also wohl eine Störung vor, „welche aber, zum Unterschied von der malignen Wucherung, lediglich das Wachstum im Sinne einer verstärkten Synthese betrifft, d.h. der Wachstumsexzeß geht *nicht* mit einer qualitativen Abartung der Zelle einher“ (RATZENHOFFER, 1958). Gleiche Differenzierungsgrade kommen aber auch in bösartigen Tumoren vor. „The degree of differentiation and organization seen in many papillary carcinomas and adenocarcinomas approaches that of the normal tissues“ (WILLIS, 1960).

b) Der Tumor weist gegenüber dem homologen Normalgewebe einen Differenzierungsverlust, eine Entdifferenzierung, auf. HANSEMANNS alter Terminus „Entdifferenzierung“ ist weiterhin zulässig, vorausgesetzt daß er ausschließlich auf dem Niveau der Histologie verwendet wird: Der Zellbestand eines Gewebes wird nach und nach ersetzt durch Elemente, die sich nicht standortsgemäß ausdifferenzieren — das Tumorgewebe als ganzes wird also entdifferenziert. Ebenso ist für diesen Vorgang bzw. den durch ihn hervorgerufenen Zustand nach wie vor der Ausdruck *Anaplasie* gerechtfertigt. Ohne Zweifel kann sich schon in gutartigen Tumoren eine diskrete Umschichtung im Verhältnis von weniger differenzierten und höher differenzierten Populationsanteilen abspielen. Oft äußert sie sich eher in einer Verringerung gewebespezifischer funktioneller Leistungen als in deutlich erkennbaren Formveränderungen. Die morphologisch faßbare Entdifferenzierung, die eigentliche Anaplasie, gehört im großen und ganzen zur Bösartigkeit. Insofern hat BERENBLUM (1962) recht, wenn er von der Anaplasie schreibt: „... its value is essentially utilitarian: it represents those features by which the histopathologist is able to diagnose malignancy under the microscope“. Ein besonderes Problem ist die Bedeutung der Anaplasie für die Malignität: ist sie tatsächlich ihr eigentliches morphologisches Korrelat, oder kommt sie nur als Folge des Wachstumsexzesses zustande? BERNHARD (1963) diskutiert diese Frage unter Zugrundelegung der elektronenmikroskopischen Befunde.

c) Die Differenzierung des Tumors geht über diejenige des homologen Normalgewebes hinaus („Superdifférenciation“, MASSON, 1956). Es handelt sich dabei um ein seltenes Vorkommnis, das zudem nicht immer deutlich von der Metaplasie abgegrenzt werden kann. Als Beispiel gibt MASSON Synovialome an, die zusammenhängende epitheliale Strukturen aufbauen.

Die Erwähnung der *Metaplasie* ist hier anzuschließen. Bei ihr weicht die Differenzierung von der vorgezeichneten Entwicklung eines Gewebes ab, d.h. es treten nicht ortsübliche ausgereifte Strukturen auf (z. B. verhornendes Plattenepithel in einem Schleimhautepithel). Der Prozeß ist bei Tumoren jeder Verhaltensweise so gut wie bei vielen nicht neoplastischen Veränderungen verbreitet.

Eine abschließende Bemerkung zum Thema des Differenzierungsgrades muß der oft erwähnten Tatsache gelten, daß die Differenzierung in verschiedenen Regionen eines Tumors eine verschiedene Höhe erreichen kann. Naturgemäß sind solche Schwankungen dort am ausgesprochensten, wo Entdifferenzierungen auftreten können, also in bösartigen Tumoren. Für alle Versuche des „Grading“ stellen die lokalen Unterschiede des Differenzierungsgrades eine beträchtliche Schwierigkeit dar.

Wir haben nun das Gewebebild der Tumoren noch unter einem anderen Gesichtspunkt zu betrachten, nämlich unter demjenigen des *innergeweblichen (zwischenzellulären) Zusammenhangs*. Dieser ist allerdings mit dem Differenzierungsgrad eng verbunden. In grober Annäherung kann formuliert werden, daß mit zunehmender Entdifferenzierung auch die Einrichtungen der Zellverbindung abgebaut werden. Darauf beruht die besondere Ausbreitungsweise vieler bösartiger Tumoren (infiltratives Wachstum und Metastasierung, vgl. den folgenden Abschnitt). Der reduzierte Gewebezusammenhang und die dadurch bedingte verstärkte Desquamationstendenz vieler bösartiger Tumoren bilden ferner eine Voraussetzung der *Exfoliativecytologie*. Dazu noch einige Bemerkungen.

Besonders an den Deckepithelien spielt sich schon normalerweise eine ständige intensive Exfoliation von Zellen ab (BERTALANFFY, 1963). Gutartige Tumoren heben sich kaum von diesem normalen Hintergrund ab. Eine Ausnahme machen die Darmpolypen, doch handelt es sich bei ihnen im Grunde genommen nicht um eine stärkere Ablösung von Einzelzellen, sondern um das Abbrechen ganzer Tumorfragmente (PAPANICOLAOU, 1954). Bronchusadenome können ausnahmsweise cytologisch erfaßt werden (STRUPLER, 1955). Weit über die Norm hinaus führt dagegen die Desquamation bei den meisten bösartigen Tumoren der Deckepithelien. Da hier zudem qualitative Veränderungen der Zellen in Erscheinung treten (vgl. Abschnitt Zellbild), bildet die frühzeitige Erfassung der Carcinome von weiblichem Genitaltrakt, Respirations- und Verdauungstrakt die Hauptdomäne der Exfoliativecytologie.

Der *Verlust des zwischenzellulären Zusammenhangs im Krebsgewebe* wurde mittels Mikromanipulationsexperimenten demonstriert (COMAN, 1944; ZEIDMAN, 1947; McCUTCHEON, COMAN und MOORE, 1948). VON ALBERTINI (1948) beobachtete sodann im Phasenkontrastmikroskop bei hochmalignen Tumoren den Untergang der Zellmembranen und das Zusammenfließen der Krebszellen zu symplasmatischen Massen. Er sah in dieser auf *Desorganisation beruhenden Inkonzistenz des Plasmas* einen Extremzustand der Bösartigkeit.

Näheren Aufschluß über die *strukturellen* Veränderungen beim Abbau der Zellverankerungen brachte dann die *Elektronenmikroskopie*. Hier sind deshalb einige Ergänzungen zu den Angaben im Abschnitt über das Zellbild angezeigt. Auf die Verhältnisse bei den Stützgeweben soll nicht näher eingegangen werden. Bei ihnen geschieht die Zellverbindung durch geformte Interzellulärsubstanzen, die zudem in Grundsubstanz eingeschlossen sein können; die Produktion dieser hochdifferenzierten Strukturen erfolgt bei den Tumoren der Stützgewebe in umgekehrter Proportionalität zur Teilungsintensität der Zellen, wodurch die großen Unterschiede im Verhalten etwa eines Fibrosarkoms und eines polymorphzelligen Sarkoms zustande kommen. — Bei den *Epithelien* wies die Elektronenmikroskopie zunächst die normalen Kontakteinrichtungen nach (VOGEL, 1957; MERCER, 1963). In gutartigen Tumoren wurden keine wesentlichen Veränderungen dieser Strukturen festgestellt. Dagegen kann der verringerte Zusammenhang von Carcinomzellen auf Defekten des Anheftungsapparates beruhen. Untersuchungen von LUIBEL, SANDERS und ASHWORTH (1960) an der menschlichen Cervix uteri ergaben, daß bei Carcinomen zwar die Kontaktstrukturen noch vorhanden sind, aber nicht mehr so regelmäßig verteilt wie bei Zellen des normalen Cervixepithels. Größere Oberflächensegmente von Krebszellen können völlig frei sein von Anheftungsplatten. Die Plasmaverdichtungen in den sog. „attachment plates“ sind in Krebszellen weniger ausgesprochen oder ganz fehlend. Die Interzellularspalten zwischen Krebszellen sind erweitert und können verschiedenartige Zelltrümmer enthalten. Diese Unregelmäßigkeiten der Zellverankerung treten beim invasiven Cervixcarcinom deutlicher in Erscheinung als beim Carcinoma in situ. Den fortschreitenden Abbau der zwischenzelligen Verankerungsstrukturen beobachteten am gleichen Objekt auch GLATTHAAR und VOGEL (1961). Sie sahen daneben aber auch eine stärkere Gliederung der Oberfläche von Krebszellen, hervorgerufen durch das Auftreten zottenartiger Plasmafortsätze. Solche Microvilli haben indessen keine Haftfunktionen, dienen vielmehr der Oberflächenvergrößerung; sie werden gleichermaßen in nicht neoplastischen Zellen mit lebhaftem Stoffwechsel angetroffen.

Weniger aufschlußreich sind vorderhand die Angaben über die Rolle *chemischer* Faktoren beim Verlust des innergeweblichen Zusammenhangs. Grundsätzlich erwiesen ist die Bedeutung von *Calcium*. In zahlreichen Untersuchungen wurde der Calciumgehalt von Krebsgewebe demjenigen vergleichbarer Normalgewebe gegenübergestellt und vermindert gefunden. So stellten CARRUTHERS und SUNTZEFF (1944, 1946) fest, daß in der Epidermis der Maus im Verlauf der Methylcholanthrencarcinogenese Calcium, Kupfer und Zink abnehmen. Und zwar trat schon unmittelbar nach Beginn der Methylcholanthrenapplikation ein Calciumabfall in Erscheinung. Er blieb aber in der Folge während der progressiven Hyperplasie der Epidermis stationär; erst mit dem Übergang der Hyperplasie in Carcinom erfolgte ein weiterer Calciumsturz. Die Untersuchungen von LANSING, ROSENTHAL und KAMEN (1948) über den Umsatz von Radiocalcium in verschiedenen Normalgeweben der Maus, worunter Epidermis und Dermis, und in einem Pflasterzellcarcinom der Maushaut bestätigten und ergänzten diese Ergebnisse. Der lebhafte Calciumaustausch der gesunden Epidermis ging schon in den Frühstadien der Methylcholanthren-Hyperplasie zurück; Spätstadien dieser Hyperplasie sowie Pflasterzellcarcinom waren überhaupt nicht mehr zur Calciumaufnahme fähig. Die Verfasser nahmen eine Störung in einem calciumbindenden Proteinkomplex an der Zelloberfläche an. CARRUTHERS und SUNTZEFF fanden auch einen verminderten Gehalt an Calcium, Kupfer und Zink in Pflasterzellcarcinomen der menschlichen Haut, verglichen mit normaler Epidermis. BRUNDSCHWIG, DUNHAM und NICHOLS (1946) ermittelten einen verringerten Calcium- und erhöhten Kaliumgehalt in menschlichen Magencarcinomen, desgleichen DUNHAM, NICHOLS und BRUNDSCHWIG (1946) in menschlichen Dickdarmcarcinomen. Dickdarmpolypen zeigten eine weniger ausgesprochene Reduktion des Calciums, dagegen ebenfalls eine Zunahme des Kaliums. DE LONG, COMAN und ZEIDMAN (1950) stießen in menschlichem Dickdarmkrebs auf einen gegenüber der angrenzenden normalen Schleimhaut um 44 % verringerten Calciumgehalt. — Unklar sind zur Zeit noch die Vorstellungen über die Rolle von *Mucopolysacchariden*. GASIC, LOEBEL und BADINEZ (1960) untersuchten die Grundsubstanz bzw. intercelluläre Kittsubstanz bei transplantablen Sarkomen und Carcinomen der Maus mittels der HALE- und PAS-Reaktion. HALE-positive Substanz fand sich häufiger bei nicht metastasierenden Tumoren, PAS-positive bei metastasierenden Tumoren. Dem HALE-positiven Material sprachen die Autoren deshalb eine antimetastatische Wirkung zu. Da die Substanz bei nicht metastasierenden Tumoren auch intracellulär festgestellt wurde, z.T. in kontinuierlichem Zusammenhang mit den zwischenzelligen Depots, nahmen GASIC u. Mitarb. an, daß Kittsubstanz von bestimmten Tumorzellen synthetisiert und sezerniert werden kann. Mit dem Verlust dieser Fähigkeit könnte der Übergang zu eindringendem Wachstum und Metastasierung zusammenhängen. GASIC und BAYDAK (1962) äußerten später auf Grund von Untersuchungen an Ascitestumorzellen die Vermutung, daß alle Zellen einen Überzug aus einem Mucoproteinkomplex (saures Mucopolysaccharid und Eiweiß) besitzen, wobei das Eiweiß die intercelluläre Verkittung bewirkt. Bei Abtrennung der Proteinkomponente sollte die Demaskierung des sauren Mucopolysaccharids (positive HALE-Reaktion) erfolgen, ein Zustand, der bei Ascitestumorzellen die Aggregation begünstigen würde. Hier sind offensichtlich noch verschiedene Widersprüche zu klären; sie mögen z.T. mit der umstrittenen Spezifität der verwendeten histochemischen Reaktionen zusammenhängen.

Einige Folgerungen über die Bedeutung des Gewebebildes für die Beurteilung von Gut- und Bösartigkeit sollen am Schluß und unter Einbeziehung des nächsten Abschnitts, der die Ausbreitungsweise der Tumoren behandelt, gezogen werden.

δ Wachstum und Ausbreitung

Das *Tumorstadium* ist Auseinandersetzung mit der Umgebung, also dem Wirtsorganismus, und müßte eigentlich im Rahmen des Tumor-Wirt-Systems behandelt werden. Immerhin stellen die zwei Hauptwachstumstypen, die wir kennen, tumoreigene

Merkmale dar; der Wirt entscheidet mehr über Variationen des Grundverhaltens. Dieses letztere besteht entweder in einem *verdrängenden* oder in einem *eindringenden* Wachstum. Die deutschen Ausdrücke kennzeichnen zur Genüge das Wesen der beiden Typen. Das verdrängende Wachstum wird auch *expansiv* genannt, während für das eindringende Wachstum die beiden Termini *invasiv* und *infiltrativ* gebracht werden. Es empfiehlt sich jedoch, sie nicht als Synonyme zu verwenden, sondern folgende Unterscheidung zu treffen: Das eindringende Wachstum ist *invasiv*, wenn es mittels ganzer Fronten und Keile aus Tumorgewebe erfolgt, die sich in und zwischen das Normalgewebe drängen und es aufbrechen; es ist *infiltrativ*, wenn es mittels Einzelzellen bzw. kleiner Zellgruppen vor sich geht, die sich von der Tumorrandozone ablösen und vorerst in Spalträumen der Umgebung ausbreiten, um sich später zu kleinen Verbänden zusammenzuschließen. Mikroskopisch liegt der Unterschied zwischen invasivem und infiltrativem Wachstum darin, daß ersteres „glattrandig“ ist, letzteres nicht. Wenn FOULDS (1958a) betont, daß das invasive Wachstum des Mammacarcinoms der Maus mittels kompakter Zellstränge erfolgt, so berührt er eben den erwähnten Unterschied. Glattrandig ist natürlich auch das expansive Wachstum; naturgemäß entwickelt es aber einen viel regelmäßigeren Gesamtumriß als das invasive Wachstum.

Ohne Zweifel bildet für das infiltrative Wachstum die Exfoliation von Tumorzellen eine wichtige Voraussetzung. Beim invasiven Wachstum fällt diese Bedingung dahin. Das Eindringen in die Gefäße, auf dem die Metastasierung beruht, erfolgt i. a. durch Infiltration, doch kommt auch die breit-invasive Eröffnung von Venenwänden vor. — Auf die feineren cytomorphologischen und cytochemischen Vorgänge beim infiltrativen Wachstum kann hier nur hingewiesen werden. Es ist anzunehmen, daß sich Tumorzellen nicht nur ablösen, sondern u. U. auch aktiv bewegen. Leider ist aber über die amöboide Beweglichkeit von Tumorzellen *in vivo et situ* kaum etwas bekannt, so zahlreich auch einschlägige Beobachtungen aus Gewebekulturen vorliegen. DAVID und MANGAKIS (1963) konnten an menschlichen Mammacarcinomen mit Hilfe des Elektronenmikroskops Hinweise darauf gewinnen, daß sich die infolge Vermehrung der Myofibrillen kontraktile Tumorzellen keilförmig oder amöboid vorschieben. Außerdem nahmen die Verfasser an, daß die Oberfläche der Tumorzellen, erweitert durch Einbeziehung des endoplasmatischen Reticulums, ein die Grundsubstanz der Umgebung auflösendes Enzym abgibt. Dieses alte Problem (DURAN-REYNALS, 1950; BALASZ und v. EULER, 1952) ist immer noch ungelöst.

Das Tumorstadium jeglichen Typs kann mit einer *Zerstörung* des umgebenden Normalgewebes einhergehen. Diese ist, gesamthaft betrachtet, beim eindringenden Wachstum viel ausgesprochener als beim verdrängenden Wachstum — viele Einzelfälle zeigen aber das gegenteilige Verhalten. Ob die beiden Hauptwachstumstypen die Zerstörung der Umgebung auf gleiche Weise bewerkstelligen, ist hier nicht zu diskutieren. Von jeher sieht ein Teil der Pathologen im destruktiven Wachstum ein Kronzeugnis der Malignität. Diese Auffassung ist nicht gerechtfertigt. So können, wie im nächsten Kapitel gezeigt wird, hohe Grade lokaler Zerstörung mit einem fast vollständigen Fehlen der Metastasierungsbereitschaft verbunden sein.

Wir kommen zur Hauptsache, nämlich zur Frage des *Zusammenhangs von Wachstumstypus und Gesamtverhalten eines Tumors*. Daß hier keine einfache Beziehung erwartet werden kann, geht schon daraus hervor, daß im gleichen Tumor verdrängendes und eindringendes Wachstum nebeneinander vorkommen können. Dies gilt nicht nur, wie früher besonders von FISCHER-WASELS (1927) betont, für einen Primärtumor und seine Metastasen. In der gleichen Tumormasse können beide Wachstumsarten ausgebildet sein, wobei über die Art dieses Nebeneinanders oft die Textur der Umgebung entscheidet. Gelegentlich drückt die Kombination einen zeitlichen Ablauf aus: Ein Tumor kann vorerst expansiv wachsen, dann — vielleicht zunächst nur an einer Stelle — invasiv oder infiltrativ. Zweifellos gibt es auch Tumoren, die von Anfang an vorwiegend verdrängend und daneben in geringem Maße auch eindringend wachsen. In der histologischen Diagnostik

ist es nicht immer möglich, alle aufschlußreichen Abschnitte zu finden. Diese Bemerkungen mögen genügen, um die Schwierigkeiten der Verhaltensanalyse aus dem Wachstumstyp zu illustrieren. Wenn allerdings in einem Präparat eindringendes Wachstum eindeutig erkennbar ist, so bildet dies einen entscheidenden Hinweis darauf, daß der vorliegende Tumor kaum gutartig sein kann. Seltene Ausnahmen (z. B. die Hämangiome) bestätigen diese Regel. In diesem Sinne hat das Merkmal Invasion bzw. Infiltration nichts von der Bedeutung verloren, die ihm in der klassischen Ära der Pathologie beigelegt wurde.

Wir kommen zur *Metastasierung*. Noch viel eher als bei der Beschreibung der Wachstumstypen sieht sich der Morphologe hier veranlaßt, statische Befunde dynamisch zu interpretieren. Im übrigen kann im experimentellen Bereich die Dynamik der Metastasierung, wenigstens in einzelnen ihrer Phasen, direkt beobachtet werden (WOOD, 1958).

Über die Metastasierung stehen uns eine Anzahl neuerer Übersichtsarbeiten zur Verfügung (COMAN, 1954; HAMPERL, 1954, 1960; ZEIDMAN, 1957; WILLIS, 1958; WALLACE, 1961; WOOD, HOLYOKE und YARDLEY, 1961; COLE, McDONALD, ROBERTS und SOUTHWICK, 1961). Eindrucksvoll geht aus diesen Arbeiten die komplexe Natur des Phänomens Metastasierung hervor. Eine ältere Auffassung (WALTHER, 1948) berücksichtigte ganz überwiegend die Rolle topographischer und hydromechanischer Faktoren der Strombahn und wies dem Tumor eine eher passive Bedeutung als bloßes Transportgut zu. Demgegenüber erkennen wir heute — wenigstens in Umrissen — eine Konstellation von Eigenschaften des Tumors, die zur Metastasierung unerläßlich sind. Einige von ihnen sollen hier stichwortmäßig genannt sein: das invasive bzw. infiltrative Wachstumsvermögen als Voraussetzung des Eindringens in die Strombahn; die Exfoliation von Tumorzellen als Voraussetzung ihrer vasculären Dissemination; die Fähigkeit der Tumorzellen, als Einzelelemente innerhalb der Strombahn überhaupt lebens- und teilungsfähig zu bleiben; die Verformbarkeit (Plastizität) der Tumorzellen bei der Passage von Capillarfaltern; schließlich zahlreiche physikalische und chemische Oberflächeneigenschaften der Tumorzellen, die ihr Verhalten gegenüber Gefäßendothelien, Blutgerinnseln und überhaupt den verschiedensten cellulären und humoralen Einwirkungen des Wirtsorganismus bestimmen. Die Gesamtheit dieser Eigenschaften kann im Begriff der *Metastisibilität* zusammengefaßt werden; er umschließt die Minimalausrüstung eines Tumors für die Metastasierung. Was der Tumor damit zustande bringt, wird allerdings weitgehend vom Wirt mitbestimmt, denn noch viel ausgesprochener als beim Wachstum handelt es sich bei der Metastasierung um eine Angelegenheit des Tumor-Wirt-Systems. Trotzdem ist es gerechtfertigt, vom Tumor her mit dem Sammelbegriff der Metastisibilität zu operieren. Ihre einzelnen Komponenten sind nicht besonders aufschlußreich. Nehmen wir als Beispiel die Exfoliation von Tumorzellen nach Eindringen des Tumors in die Strombahn. Die jüngste Arbeitsrichtung der Exfoliativecytologie beschäftigt sich mit dem Nachweis von Tumorzellen im Blut des Patienten (vgl. außer den Übersichtsarbeiten zur Metastasierung auch PAPANICOLAOU, 1960; J. W. STEWART, 1960). Theoretisch könnte die Menge der unter vergleichbaren Bedingungen im Blut nachweisbaren Tumorzellen als Gradmesser der Metastasierung dienen. Praktisch läßt sich dies bisher nicht verwirklichen. Fürs erste stehen die immer noch großen technischen Schwierigkeiten im Wege. Nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten mit klinisch nachgewiesener Krebserkrankung können im peripheren Blut tatsächlich Krebszellen gefunden werden. Daß bisher noch nie zirkulierende Zellen eindeutig gutartiger Tumoren festgestellt wurden, kann also beim gegenwärtigen Stand der Methode nicht als Argument für das Fehlen der Dissemination bei gutartigen Tumoren verwendet werden. Sodann lassen aber die bisherigen Erfahrungen über das Vorkommen von Tumorzellen im Blut trotz aller der Methode noch anhaftender Mängel doch einen wichtigen Schluß zu: Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Tumorzellen im Blut und dem Auftreten von Metastasen ist nicht erkennbar, und damit fallen prognostische Aussagen auf dieser Grundlage dahin. Offenbar muß zur Beurteilung die gesamte Metastisibilität berücksichtigt werden — dies ist aber zur Zeit im klinischen Bereich wenig mehr als ein gedankliches Postulat.

Mittels der Metastasibilität bringen die Tumoren die Lebensbedrohung zustande. Sie ist dazu wohl nicht das einzige, sicher aber das wichtigste Mittel. Als Kriterium der Malignität steht deshalb die Metastasierung in noch höherem Ansehen als das eindringende Wachstum, ja sie wird häufig als das einzig entscheidende Merkmal der Malignität bezeichnet, etwa in der Formulierung: *Ein Tumor, der metastasiert, muß ohne weiteres als bösartig bezeichnet werden.*

Dieser lapidaren Feststellung gegenüber regen sich Einwände, die im großen und ganzen zwei Sachverhalten zugeordnet werden können:

a) Zellen nicht-neoplastischer Gewebe und gutartiger Tumoren werden im Organismus verschleppt;

b) Tumoren, die auf Grund aller übrigen Kriterien als gutartig gelten müssen, bilden Metastasen.

Bemerkungen zu a.

Die *Verschleppung nicht-neoplastischer Gewebeteile über Teilstrecken des Kreislaufs* ist eine gesicherte Tatsache und trifft nicht nur für Endometrium und Placenta (Syncytiotrophoblast) zu, von denen dies am besten bekannt ist. Von der Placenta abgesehen, gelangen die Zellen meist passiv durch *Intravasation* in die Strombahn; dieser Vorgang wird von COLE, McDONALD, ROBERTS und SOUTHWICK ausführlich diskutiert. Die verschleppten Zellen gehen in der Regel nach kürzerer oder längerer Zeit zugrunde. Ob sie in besonderen Fällen lebensfähig bleiben können, muß als unentschieden gelten. Vermutet wurde diese Möglichkeit besonders bei der Schilddrüse. VON GIERKE (1942) stellte dafür den Begriff der *hämatogenen Transplantation* auf: Schilddrüsenzellen sollten mit dem Blutstrom verfrachtet werden und an besonders günstigen Stellen, vor allem im Knochenmark, am Leben bleiben können. VON GIERKE nahm an, daß aus solchen hämatogenen Transplantaten in einem späteren Zeitpunkt Tumoren hervorgehen könnten, was er als sekundäre Malignität bezeichnete. Auf diese Weise erklärte er das Vorkommen solitärer Knochentumoren vom geweblichen Typus der Schilddrüse bzw. ihrer Adenome beim Fehlen eines Primärtumors in der Schilddrüse. Auch heute noch hat diese Interpretation ihre Anhänger: „Il n'est pas impossible que certains ‚goitres métastatiques‘ des os résultent de la prolifération hyperplasique ou adénomateuse de vésicules thyroïdiennes normales ayant migré par voie vasculaire et s'étant greffées dans l'os“ (GRICOUROFF, 1962). Die meisten Autoren sind jedoch der Ansicht, daß es sich um Metastasen von primären Schilddrüsentumoren handelt, die allerdings sehr klein und unauffällig sein können — es liegt also hier jene Gruppe von Tumoren vor, die unten unter b zu besprechen ist. — So gut wie Zellen normaler Gewebe, können natürlich auch *Zellen gutartiger Tumoren durch Intravasation verschleppt* werden. Wenn auch, wie bereits erwähnt, bisher keine Zellen gutartiger Tumoren aus dem Blut isoliert wurden, so fanden sie sich doch gelegentlich in Lymphbahnen und -knoten. Alle diese passiv verschleppten Tumorzellen gehen offensichtlich nach ihrer Arretierung zugrunde. Was für sie in vollem Umfang zutrifft, gilt nach zahlreichen Erhebungen der Pathohistologie und Exfoliativcytologie auch weitgehend für bösartige Geschwülste: *Embolisierung von Tumorzellen bedeutet noch lange nicht Metastasierung*. Wenn aber aus vasculär disseminierten Tumorzellen Tochtergeschwülste hervorgehen, so ist damit die Bösartigkeit erwiesen. Die Schlüsselstellung der Metastasierung wird also durch die Tatsache, daß Zellen nicht neoplastischer Gewebe und gutartiger Tumoren in der Blut- und Lymphbahn transportiert werden, nicht erschüttelt. Schwieriger sind dagegen, die unter b angeführten Beobachtungen zu deuten.

Bemerkungen zu b.

Mitteilungen über *Tumoren, die in Gewebebild und Wachstumstyp keinerlei Merkmale der Bösartigkeit offenbaren und trotzdem metastasieren*, sind nicht selten. Dementsprechend wurden Bezeichnungen eingeführt, die dem Sinne nach die Existenz „gutartiger metastasierender Tumoren“ postulieren. Die heutige Grundeinstellung dieser gesamten Kasuistik gegenüber ist skeptisch: Der eindeutige Beweis, daß die Primärtumoren nirgends, auch

nicht in einem mikroskopisch kleinen Abschnitt, den Übergang zur Bösartigkeit vollzogen haben, ist i.a. nicht erbracht und tatsächlich auch sehr schwer zu erbringen. Dieser Argumentation liegt die Annahme zugrunde, daß sich die Malignität auch neben der Metastasierung noch irgendwie morphologisch manifestieren *muß*. Es wird aber gerade zu den Folgerungen der vorliegenden Untersuchung gehören, daß dieser Schluß nicht durchaus zwingend ist. Trotz dieser prinzipiellen Bemerkung, dürfen wir folgendes festhalten: Bei der Mehrzahl der sog. „gutartigen metastasierenden Tumoren“ läßt sich die Bösartigkeit des Primärtumors demonstrieren; die Minderzahl, bei der dies nicht gelingt, kann nicht für bestimmte Aussagen herangezogen werden.

Einen Teil der einschlägigen Kasuistik, z. B. Hirntumoren, wie Gliome und Meningiome betreffend, analysierte WILLIS 1952. Das Hauptbeispiel findet sich jedoch bei den Geschwülsten der *Schilddrüse*, und zwar als Gruppe von Tumoren, deren Zwitterstellung durch Bezeichnungen, wie malignes oder metastasierendes Adenom, metastasierende Kolloidstruma, Struma colloides maligna und zahlreiche andere, ausgedrückt wird. Diese Tumoren müssen wir etwas näher betrachten.

WEGELIN (1926) erfaßte die Problematik sehr genau, wenn er schrieb:

„Fast nirgends so deutlich wie auf dem Gebiet der epithelialen Strumen tritt die Tatsache zutage, daß die Bösartigkeit keineswegs an bestimmte morphologische Strukturen gebunden ist, sondern in der Hauptsache von biologischen, morphologisch oft nicht faßbaren Eigenschaften der Tumorzellen abhängt. Verbindet man nämlich die Begriffe der Gut- und Bösartigkeit mit einem bestimmten, histologisch fest umrissenen Geschwulsttypus, so stößt man gerade hier auf klaffende Widersprüche, und es ist deshalb nicht zu verwundern, daß die Verfechter einer derartigen schematischen Anschauung zu der paradox klingenden Bezeichnung ‚Metastasenbildung gutartiger Tumoren‘ ihre Zuflucht nehmen mußten. . . . Auf alle Fälle möchte ich für die ganze folgende Darstellung daran festhalten, daß die Metastasenbildung in meinen Augen das Hauptmerkmal der Bösartigkeit ist und daß deshalb eine metastasierende gutartige Struma für mich eine *Contradictio in adjecto* bedeutet.“

Die in Frage stehenden Tumoren der Schilddrüse sind nach der heute überwiegenden Auffassung „microscopically malignant as evidenced by invasion of one or more of the following structures: blood vessels, lymph vessels, tumor capsule“ (WARREN und MEISSNER, 1953). Nun ist allerdings der Beweis, daß es sich beim Fehlen dieser histologischen Malignitätskriterien nur um ein Versagen der Untersuchungstechnik handelt, nicht zu erbringen. Die Frage, ob es metastasierende Schilddrüsentumoren ohne morphologische Merkmale der Bösartigkeit am Primärtumor gibt, ist also im Grunde genommen nicht zu beantworten. WEGELIN ließ die Entscheidung offen. Er wählte für die ganze Gruppe, deren Bösartigkeit für ihn außer Zweifel stand, die Benennung *metastasierendes Adenom*; im übrigen war er sich der taxonomischen Schwierigkeiten durchaus bewußt:

„Faßt man den Begriff des Carcinoms rein von der biologischen Seite auf und nennt man jeden metastasierenden epithelialen Tumor Carcinom, so ist natürlich gegen diese Zuteilung der fraglichen Tumoren nichts einzuwenden. Teilt man jedoch die Schilddrüsentumoren nach morphologischen Gesichtspunkten ein, wie wir es in der bisherigen Darstellung getan haben, so muß die Bezeichnung Carcinom abgelehnt werden. Denn sowohl der primäre Tumor wie die Metastasen besitzen Sonderzüge, die dem gewöhnlichen Carcinom nicht zukommen, hingegen bei den Adenomen der Schilddrüse regelmäßig angetroffen werden.“

Die Bösartigkeit der hier behandelten Tumoren kann nicht in Abrede gestellt werden, denn die Tatsache der Lebensbedrohung ist prinzipiell verwirklicht, auch wenn die Metastasierung Besonderheiten aufweist, von denen die Bildung solitärer Knochenmetastasen von sehr protrahiertem Verlauf den auffälligsten Zug darstellt (SPRIG, 1948). Die Mehrzahl der Autoren beurteilt heute die Tumoren, im Sinne der Überlegungen von WEGELIN, biologisch und nicht morphologisch. Die logische Konsequenz hinsichtlich der Nomenklatur, nämlich die Einordnung bei den Carcinomen, wird allerdings nicht immer durchgeführt. Wo es der Fall ist, werden z. T. komplizierte Bezeichnungen gewählt, z. B. „low grade, localized carcinoma in follicular (papillary) adenoma“ (WARREN und MEISSNER).

Abschließend können wir festhalten, daß auch die sog. „gutartigen metastasierenden Tumoren“, in erster Linie repräsentiert durch die „metastasierenden Adenome“ der Schilddrüse, die entscheidende Bedeutung der Metastasierung für den Begriff der Maligni-

tät nicht erschüttern. Die erwähnten Tumoren können mit ihren Metastasen das Leben des Wirts bedrohen und sind deshalb bösartig. Daß diese Bösartigkeit am Primärtumor nicht in jedem Falle durch weitere Malignitätskriterien zu demonstrieren ist (und was daraus für taxonomische Schwierigkeiten konstruiert werden können), bildet ein Problem für sich.

Wir haben nun in zwei Abschnitten die histologischen Kennzeichen der Tumoren geprüft und können im Hinblick auf Gut- und Bösartigkeit eine Zwischenbilanz ziehen. Eindringendes Wachstum und Metastasierung sind die beiden morphologisch faßbaren Eigenschaften, mit denen ein Tumor das Leben seines Wirts gefährdet. Wie weit die beiden Eigenschaften eine zwangsläufige Abfolge bilden, kann nicht entschieden werden, denn es ist durchaus denkbar, daß einzelne Tumorzellen durch Diapedese ins Innere von Gefäßen gelangen (was bei der mikroskopischen Untersuchung höchstens durch Zufall entdeckt wird). Wo eindringendes Wachstum vorhanden ist, muß *potentiell* mit Metastasierung gerechnet werden; die *aktuelle* Metastasierung kann für lange Zeit oder gänzlich ausbleiben, und es ist eine Aufgabe der klinischen Empirie, die Tumorklassen zu umschreiben, bei denen diese Besonderheit die Regel ist (vgl. Kapitel IV). Eindringendes Wachstum und Metastasierung sind zwar die beiden morphologisch greifbaren Kennzeichen der Lebensgefährdung; die Fortsetzung dieses Kapitels wird jedoch zeigen, daß im biochemischen Bereich mit weiteren lebensgefährdenden Eigenschaften von Tumoren zu rechnen ist. Für diese „funktionellen“ Merkmale ist meist noch kein bestimmtes strukturelles Korrelat bekannt; man kann sie höchstens überschlagsmäßig der Anaplasie unterstellen. Daraus geht hervor, daß das Vorhandensein von eindringendem Wachstum und Metastasierung zwar beweist, daß ein Tumor bösartig ist, daß aber das Fehlen der beiden morphologischen Kennzeichen nicht beweist, daß ein Tumor gutartig ist.

ε Versuche zur Integration morphologischer Merkmale

Am Ende der Übersicht über die vorwiegend morphologischen Eigenschaften der Tumoren muß auf die Versuche hingewiesen werden, die morphologischen Merkmale zur Aufstellung bestimmter Beurteilungssysteme zu verwerten. Das Ziel solcher Anstrengungen ist ein praktisches: Auf Grund der mikroskopischen Befunde sollen Voraussagen über den klinischen Verlauf gemacht werden können. Zweifellos ist dies bis zu einem gewissen Grade möglich. Kein Auswertungsschema morphologischer Kennzeichen, wie immer es erdacht sein mag, kann jedoch mehr vermitteln als eine grob orientierende Aussage über die möglichen Verhaltensweisen eines Tumors: Zu groß ist die räumliche und zeitliche Inkonstanz der verwertbaren Merkmale. Wird eine Aussage in Zahlenwerten abgegeben, so täuscht dies eine Genauigkeit vor, die dem Verfahren niemals zukommen kann. Aus diesem Grunde wird heute den *Methoden zur schematischen Ermittlung, gewissermaßen Errechnung, des Malignitätsgrades aus den morphologischen Befunden* keine große Bedeutung mehr zugemessen. Damit steht selbstverständlich nicht im Widerspruch, daß jeder Pathologe bei der Tumordiagnostik seine Beobachtungen nach einem ganz bestimmten System integriert — er strebt aber damit keine formel- oder zahlenmäßige Aussage an.

Schon in den früher erwähnten Arbeiten HANSEMANNS finden sich Ansätze zu einem Grading der Tumoren. Die seither veröffentlichten Vorschläge zur Ermittlung von *Malignitätsgraden*, *Malignitätsindices*, *Malignogrammen* gelten zwei Dingen, die auseinandergehalten werden müssen: Der bereits erwähnten prognostischen Beurteilung des Einzelfalles und dem Vergleich der Malignität verschiedener Tumortypen.

Für das morphologische Grading des Einzelfalles steht meistens ein Probeexziseat zur Verfügung. An ihm läßt sich oft nur das Gewebebild, d.h. der Differenzierungsgrad, beurteilen. Deshalb beschränken sich manche Vorschläge auf die Einstufung des Differenzierungsgrades. In der Durchführung dieses Prinzips ging BRODERS (1920, 1926, 1940)

voran. Seine ursprüngliche Idee bestand darin, die Carcinome nach dem Umfang der differenzierten Strukturen in vier Grade einzuteilen:

- mindestens 75 % differenziert = Grad 1,
- mindestens 50 % differenziert = Grad 2,
- mindestens 25 % differenziert = Grad 3,
- weniger als 25 % differenziert = Grad 4.

Das einfache Rezept von BRODERS erwies sich bald als ungenügend. Zwar wurden weitere Versuche eines Grading auf der ausschließlichen Grundlage des Gewebebildes unternommen (BLOOM, 1958). Mehrheitlich wurde jedoch ein Bedürfnis nach Einbeziehung der Metastasierung empfunden. Dabei stieß man auf die Grenzen, die dem Nachweis von Metastasen beim Lebenden, trotz aller Fortschritte der klinischen Diagnostik, nach wie vor gezogen sind. Die im Gang befindliche Einführung des *TNM-Systems* stellt den Versuch dar, dieser Schwierigkeit Herr zu werden. Allerdings handelt es sich dabei vorderhand nicht um ein eigentliches Grading, sondern um den Plan einer einheitlichen Beschreibung und Klassifizierung jedes Einzelfalles von Krebs auf Grund der Ausdehnung des Primärtumors (*T*), des Zustandes der regionalen Lymphknoten (*N*) und des Vorhandenseins von Fernmetastasen (*M*). Die Ausarbeitung des Systems geht auf Vorarbeiten der Weltgesundheitsorganisation zurück und liegt jetzt in den Händen der *Unio Internationalis contra Cancerum* (vgl. SCHINZ, 1959; SCHINZ und WELLAUER, 1959). Für die Weiterentwicklung des *TNM-Systems* dürfte eine möglichst weitgehende Kontrolle durch Autopsiebefunde von großer Bedeutung sein.

Ausschließlich auf Autopsiebefunden aufgebaut und deshalb auf den Vergleich verschiedener Tumortypen ausgerichtet ist der Versuch von WALTHER. Nach gründlicher Analyse aller bis 1948 mitgeteilten Grading-Systeme führte WALTHER einen Malignitätsindex ein, der auf den drei Faktoren lokales Wachstum (*c*), lymphogene (*l*) und hämatogene (*h*) Metastasierung beruht. Entsprechend ihrer Bedeutung für die Malignität teilte WALTHER den drei Faktoren die Größenordnungen 1, 2 und 10 zu und bezog den Wert der drei Faktoren auf 100 Fälle der betreffenden Tumorart. Er kam auf diese Weise zu der Formel M (Malignitätsindex) = $\frac{1 \times c^* + 2 \times l^* + 10 \times h^*}{100}$ (* ausgedrückt in Prozenten).

Bei einer Tumorart, die nie infiltrativ wächst und nie metastasiert, ergibt dies den Wert 0; bei einer Tumorart, deren sämtliche Vertreter infiltrativ wachsen sowie lymphogen und hämatogen metastasieren, berechnet sich der Malignitätsindex $\frac{100 + 200 + 1000}{100} = 13,0$.

Zwischen 0 und 13 liegen die Indices sämtlicher Tumoren. Das epidermoide Pflasterzellcarcinom des Bronchus hat z.B. den Wert 6,1, das kleinzellige Bronchuscarcinom den Wert 9,2.

Für den Versuch von WALTHER treffen die am Anfang dieses Abschnitts gemachten Bemerkungen zu, und er hat dementsprechend auch keine praktische Bedeutung erlangt. Überhaupt ist vorderhand nicht zu erkennen, wie das Grading von Tumortypen und die prognostische Beurteilung des Einzelfalles in nützliche Verbindung gebracht werden können (HAMPERL, 1956). Noch weniger Sinn dürfte Rückschlüssen von einem „errechneten“ typischen Verhalten auf den Einzelfall zukommen, wenn die Beurteilung einmal nicht mehr nur auf einigen wenigen Strukturmerkmalen, sondern auf einer größeren Gruppe morphologischer und funktioneller Kriterien des Tumor-Wirt-Systems beruhen wird.

b) Vorwiegend funktionelle Eigenschaften

Schon im bisherigen Text wurden zahlreiche funktionelle Merkmale der Tumoren erwähnt. Wir haben uns nun noch denjenigen Eigenschaften der Tumoren zuzuwenden, die mit den eigentlichen Methoden der Biochemie ermittelt werden. Diese Arbeitsrichtung hat im vergangenen Jahrzehnt einen gewaltigen Aufschwung erfahren. Wir können uns darüber am besten Rechenschaft ablegen an Hand der zusammenfassenden Darstellungen, die seit dem Erscheinen der 2. Auflage (1954) von GREENSTEINs nachgerade klassischer

Monographie „Biochemistry of Cancer“ veröffentlicht wurden (BUTENANDT und DANNENBERG, 1956; GRIFFIN, 1960; LE PAGE und HENDERSON, 1960; LE BRETON und MOULÉ, 1961; BUSCH, 1962).

Einigermaßen faßbare Beiträge zum Problem der Gut- und Bösartigkeit finden sich beim Tumorstoffwechsel, auf den sich deshalb die nachfolgenden Ausführungen konzentrieren. Ferner sollen einige Hinweise auf den Einsatz der Immunochemie in der Onkologie gegeben werden.

Nachdrücklich muß hier die am Anfang dieses Kapitels gemachte einschränkende Bemerkung in Erinnerung gerufen werden. Auch die biochemische Analyse der Geschwülste erstreckt sich bisher fast ausschließlich auf bösartige Tumoren. Die untersuchten bösartigen Geschwülste sind ferner weit überwiegend solche der Laboratoriumstiere. An der Spitze stehen aus verschiedenen Gründen die experimentellen Tumoren der Leber: Es handelt sich um ein biochemisch besonders vielseitiges Organ, das deshalb auch sehr gut untersucht ist; die Regeneration nach partieller Hepatektomie liefert ein nicht neoplastisches Vergleichsgewebe höchster Proliferationsintensität, dessen mitotische Aktivität diejenige hochmaligner Tumoren übertrifft; Tumoren lassen sich zuverlässig induzieren und relativ leicht vom Normalgewebe abgrenzen; zudem stehen verschiedene spontan entstandene oder cancerogen-induzierte Lebertumoren in transplantabler Form zur Verfügung. Trotzdem läßt sich auch bei den Lebertumoren eine fundamentale Schwierigkeit nicht aus der Welt schaffen, nämlich die Tatsache, daß es sich um uneinheitliche Gewebe handelt. Wir wollen hier gar nicht so weit gehen, an die früher behandelten populationsgenetischen Verhältnisse zu denken. Wie alle Tumoren, sind die Lebertumoren heterogen infolge der Anwesenheit von Wirtszellen, ferner infolge der Unterschiede im Vitalitätsgrad der Tumorzellen, wobei nekrobiotische und nekrotische Elemente besonders schwerwiegende Fehlerquellen darstellen. Diese Schwierigkeit besteht in geringerem, aber keineswegs zu vernachlässigendem Maße bei den Ascitestumoren, die deshalb nach den Lebertumoren die am häufigsten gebrauchten Untersuchungsobjekte darstellen. Auf jeden Fall geht aus diesen Bemerkungen deutlich hervor, wie sehr sich die biochemischen Analysen auf bösartige Tumoren konzentrieren. Allerdings werden bei der Leber, neben den voll entwickelten bösartigen Tumoren, gelegentlich auch Entwicklungsstadien dieser letzteren miterfaßt. Die Eigenschaften präcanceröser Veränderungen können aber nicht ohne weiteres mit denjenigen gutartiger Tumoren gleichgesetzt werden — auch wenn in vielen experimentellen Systemen der Übergang gutartiger Tumoren in bösartige die Regel darstellt (vgl. Abschnitt 4 dieses Kapitels).

a Stoffwechsel

Aus den eben angeführten Gründen gehen wir auf den *Baustoffwechsel der Tumoren* nicht ein. Über die chemische Zusammensetzung bösartiger Geschwülste im Vergleich zu Normalgeweben ist eine unübersehbare Fülle von Einzelbeobachtungen produziert worden. Sie mit rigoroser Kritik zu ordnen, wäre zwar ein verdienstvolles Unternehmen; wahrscheinlich würde aber auch davon kein nennenswerter Ertrag für das Problem der Gut- und Bösartigkeit anfallen.

Wir haben uns somit kursorisch mit dem *Energiestoffwechsel der Tumoren* zu beschäftigen und zunächst die Frage zu stellen: *Ist ein grundlegender Unterschied zwischen der Energieproduktion von normalen Zellen und derjenigen von Tumorzellen bekannt?* Die Frage wird von WARBURG bejaht: Er sieht in der fakultativen Anaerobiose „einen biochemischen Unterschied zwischen Krebszellen und normalen Körperzellen, wie er gröber und fundamentaler nicht ausgedacht werden kann“ (1962). Die Frage wird von vielen Biochemikern verneint, womit natürlich auch die Ablehnung der Warburgschen Auffassung verbunden ist. Wir stehen hier vor einer weitreichenden Meinungsverschiedenheit von unverminderter Aktualität. Für ihr Verständnis ist eine Rekapitulation der elementaren Tatsachen über die *Verknüpfung von Atmung und Glykolyse* notwendig (LEUTHARDT, 1963).

Anaerobe glykolytische Vorgänge gehen in den meisten Zellen den oxydativen Prozessen voraus und liefern den letzteren die erforderlichen Substrate. Glykolyse und Atmung sind also voneinander abhängig. In allen tierischen Geweben setzt unter anaeroben Verhältnissen Glykolyse, d.h. Bildung von Milchsäure, ein. Bei Sauerstoffzutritt geht die Glykolyse zurück oder verschwindet vollständig. Es handelt sich dabei um die Koppelung von Glykolyse und Atmung, die von PASTEUR bei der Hefe beobachtet wurde und als Pasteur-Reaktion bezeichnet wird. Normalerweise erfolgt also nur bei Sauerstoffmangel eine Milchsäurebildung, *anaerobe Glykolyse*. Einzelne Zellarten produzieren aber auch bei Sauerstoffzutritt Milchsäure, *aerobe Glykolyse*; hier ist offenbar die Pasteur-Reaktion, d.h. die Hemmwirkung der Atmung auf die Glykolyse, beeinträchtigt.

Vor diesem Hintergrund muß die Diskussion über *Atmung und Glykolyse von Tumoren* beurteilt werden (AISENBERG, 1961).

WARBURG führte seine grundlegenden Untersuchungen im zweiten und dritten Jahrzehnt unseres Jahrhunderts durch; die wichtigsten Arbeiten dieser Periode sind vereinigt in dem Band „Über den Stoffwechsel der Tumoren“ von 1926. Das Hauptergebnis besteht darin, daß die Energieproduktion in Tumorzellen zwar durch Atmung und Gärung (= Glykolyse) erfolgt, daß letztere aber eine viel größere Bedeutung besitzt als in nicht neoplastischen Zellen: Nicht nur ist sie an und für sich höher, sie wird auch durch die Atmung nicht zum Verschwinden gebracht. WARBURG fand die Kombination einer hohen anaeroben mit einer hohen aeroben Glykolyse nur bei Tumoren. Beim Embryo konnte er wohl eine anaerobe Glykolyse im gleichen Größenbereich wie bei Tumoren ermitteln; bei Anwesenheit von Sauerstoff verschwand aber die Milchsäure fast vollständig, d.h. die Energieproduktion wurde dann zur Hauptsache von der Atmung übernommen. Die hohe Glykolyse an und für sich war also keine besondere Eigenschaft von Tumoren, sondern eine allgemeine Erscheinung wachsender Gewebe; der fundamentale Unterschied zwischen Embryo und Tumor, d.h. zwischen geordnetem und ungeordnetem Wachstum, lag im Verhältnis von Atmung und Glykolyse. Bei ruhenden erwachsenen Geweben (dem sog. stationären Zustand von Bindegewebe und Epithel nach WARBURG) wurde erwartungsgemäß eine geringe anaerobe Glykolyse und eine kaum mehr meßbare aerobe Glykolyse festgestellt.

WARBURG führte seine Messungen *in vitro* durch, und zwar zuerst an Schnitten solider Tumoren; erst später konzentrierte er sich auf Ascitestumoren. Mit dem Übergang zu den letzteren waren natürlich keine Angaben über das Verhalten gut- und bösartiger Geschwülste mehr zu erwarten; dagegen liegen solche Auskünfte aus der früheren Schaffensperiode vor. Damals wurden das Flexner-Jobling-Carcinom der Ratte, an menschlichen Tumoren zahlreiche Carcinome und vereinzelte Sarkome, ferner Blasenpapillome und Nasenpolypen geprüft. Im Hinblick auf Gut- und Bösartigkeit hielten WARBURG, POSENER und NEGELEIN (1924) folgendes fest:

„Wir finden die anaerobe Glykolyse für das Epithel der Papillome ebenso groß wie für das Epithel der Carcinome, die anaerobe Glykolyse für das Bindegewebe der Polypen kleiner, etwa halb so groß wie für das Epithel der Papillome und Carcinome. In bezug auf die anaerobe Glykolyse — zum mindesten in bezug auf ihre Größenordnung — besteht also kein Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren.

Gehen wir dagegen zu aeroben Bedingungen über, so tritt ein Unterschied auf, der unser größtes Interesse verdient. Das Verhältnis aerobe Glykolyse/Atmung ist für gutartige Tumoren nicht 3—4, wie für bösartige Tumoren, sondern 3—4mal kleiner, rund 1. Zwar glykolysieren auch die gutartigen Tumoren, wenn wir sie mit Sauerstoff sättigen, und zwar reicht auch die Atmung der gutartigen Tumoren nicht aus, um die Glykolyse zum Verschwinden zu bringen, aber das Verhältnis Spaltungsstoffwechsel/Oxydationsstoffwechsel ist für die gutartigen Tumoren weit zugunsten des Oxydationsstoffwechsels verschoben. Pro Molekül veratmeten Sauerstoffs bilden die bösartigen Tumoren 3—4mal mehr Milchsäure als die gutartigen Tumoren.

So bestätigt die Stoffwechseluntersuchung die Erfahrungen der Pathologie, daß zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren keine prinzipiellen, sondern nur graduelle Unterschiede bestehen.“

WARBURG's *in vitro*-Ergebnisse wurden schon früh ergänzt durch den Nachweis, daß Tumoren *in vivo* viel Milchsäure produzieren (CORI und CORI, 1925a, b; WARBURG, WIND und NEGELEIN, 1926). Später zeigte LE PAGE (1948a, b, 1950), daß Leber und Niere in

vivo einen hohen Milchsäuregehalt erlangen, wenn die Blutzufuhr zu den beiden Organen unterbrochen wird; in vitro läßt sich jedoch diese Fähigkeit zur Glykolyse bei Leber und Niere nicht feststellen, offenbar weil die Glucoseverwertung im Organschnitt blockiert ist. Dies demonstriert eindrucklich, welche Schwierigkeiten der Abstimmung von in vitro- und in vivo-Befunden entgegenstehen. Eine solche Korrelation ist aber unerläßlich, wenn wir über die Verhältnisse von Atmung und Glykolyse im Tumor-Wirt-System klare Vorstellungen gewinnen sollen. Ein entscheidend beteiligter, aber weitgehend vernachlässigter Faktor ist auch die Gefäßversorgung der Tumoren (BUSCH, 1962).

Neben Untersuchungen an Tumoren in vivo wurden Studien an überlebenden Gewebsschnitten solider Tumoren, an Zellen von Ascitestumoren, an Extrakten und Homogenaten der verschiedensten Geschwülste, daneben aber auch an praktisch allen Geweben des embryonalen und erwachsenen Organismus bis zur Gegenwart fortgesetzt (Zusammenstellung bei AISENBERG). Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß tatsächlich ein Großteil der Tumoren eine hohe anaerobe und aerobe Glykolyse aufweist, daß dies aber auf keinen Fall als ein für Tumoren spezifisches Merkmal aufgefaßt werden darf: Ganz abgesehen von embryonalen Geweben, besitzen viele normale Gewebe des erwachsenen Organismus eine hohe anaerobe Glykolyse und manche, wie Knochenmark, Dünndarmschleimhaut, Nierenmark und Retina, auch eine hohe aerobe Glykolyse.

WARBURG's Auffassung wird also durch diese Ergebnisse nicht bestätigt. Inzwischen war aber WARBURG längst einen Schritt weitergegangen: Er hatte die hohe Glykolyse der Krebszellen als Kompensation einer Störung der Atmung interpretiert und auf dieser Vorstellung — Sauerstoffmangel, subletale Schädigung der Zellatmung, Selektion von Zellen mit besonders guter glykolytischer Kapazität — eine Theorie der Krebsentstehung aufgebaut (1955, 1956a, b). Die von WARBURG postulierte Schädigung der Respiration ließ sich jedoch nicht eindeutig nachweisen, und hier setzte denn auch von Anfang an die Kritik ein (WEINHOUSE, 1955, 1956). Sie ist in der Zwischenzeit, nach einem Jahrzehnt intensivster Erforschung des Energiestoffwechsels normaler und neoplastischer Gewebe, nicht verstummt. Alle in Normalgeweben aktuell oder potentiell vorhandenen Reaktionsketten der Energiegewinnung stehen auch den Tumorgeweben zur Verfügung; dies bezieht sich nicht nur auf die Oxydationsreihe einschließlich des Citronensäurecyclus und auf die Glykolyse, sondern auch auf den Kohlenhydratabbau über den Pentosephosphatcyclus mittels der Transaldolase-Transketolase-Reaktionen. Es wurden aber auch keine tumorspezifischen, in Normalgeweben nicht angelegten Wege der Energiegewinnung entdeckt.

Vorübergehend hatte es den Anschein, als wäre die Hemmung der Atmung durch die Glykolyse, also die „umgekehrte Pasteur-Reaktion“ (im angelsächsischen Schrifttum als Crabtree-Effekt bekannt), ein charakteristisches Merkmal des Tumorstoffwechsels — oder wenigstens des Stoffwechsels bösartiger Tumoren (die stärkste Reaktion findet sich bei Ascitestumorzellen). Auch dies hat sich nicht bewahrheitet. Aufschlußreich sind z. B. die Ergebnisse von LÖFFLER, LENNERT, RICK und REMMELE (1959): Homogenate menschlicher Lymphknoten mit verschiedenen entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen zeigten hinsichtlich Atmung, Glykolyse und Crabtree-Effekt kein gesetzmäßiges Verhalten, und insbesondere der Crabtree-Effekt trat bei bösartigen Tumoren nicht häufiger in Erscheinung als bei gutartigen Lymphknotenveränderungen.

Eine abschließende Aussage über den Energiestoffwechsel der Tumoren ist im gegenwärtigen Zeitpunkt ausgeschlossen. Die Tatsache, daß viele Tumoren eine hohe aerobe Glykolyse entfalten, ist zwar gesichert. Es handelt sich jedoch um eine Eigenschaft, die sich in gleichem Ausmaß auch in manchen nicht neoplastischen Geweben findet. Eine allfällige Bedeutung für die Cancerogenese ist ungeklärt. Bisher konnte eine Schädigung der Respiration bei Tumoren nicht schlüssig demonstriert werden. Dies gilt sowohl in quantitativer wie in qualitativer Hinsicht. Doch kann offenbar die Atmung der Tumorzellen, die im Größenordnungsbereich derjenigen der Normalzellen entspricht, die erhöhte

anaerobe Glykolyse nicht ausgleichen: dies hat das Bestehenbleiben einer aeroben Glykolyse zur Folge.

Wir müssen somit die Folgerung ziehen, daß *auf dem Gebiet des Energiestoffwechsels ein grundlegender Unterschied zwischen normalen Zellen und Tumorzellen noch nicht bekannt ist*. Innerhalb der Tumoren tritt naturgemäß ein entsprechender Unterschied erst recht nicht in Erscheinung. Immerhin wissen wir, daß im Ausmaß der aeroben Glykolyse gut- und bösartige Tumoren doch wesentlich voneinander abweichen können.

Diesem Überblick über die Zusammenhänge von Atmung und Glykolyse der Tumoren lassen sich einige *Hinweise auf weitere Hauptprobleme der biochemischen Tumorforschung* anschließen. Wir gehen dabei aus von der oben benützten einfachen Bilanzvorstellung des Energiestoffwechsels. Wenn Tumoren eine an und für sich normal funktionierende, aber nicht mehr steigerungsfähige Respiration aufweisen, so stellt sich die Frage, was diesen Mangel an funktionellen Reserven bedingt. Die Atmungsenzyme sind in den Mitochondrien untergebracht. Aus diesem Grunde wird die folgende Alternative diskutiert: entweder ist der Enzymgehalt der Tumorzellen verringert (was durch Verminderung der Mitochondrienzahl pro Zelle und/oder durch Verminderung des Enzymbestandes pro Mitochondrion zustande kommen kann), oder der Atmungsapparat der Tumorzellen steht trotz normaler quantitativer und qualitativer Ausbildung der Mitochondrien unter dem Einfluß bestimmter Hemmfaktoren. Eine Antwort ist zur Zeit nicht möglich. Die Erfahrungen der Elektronenmikroskopiker tragen wenig zur Entscheidung bei: "All the intermediate states between extreme richness and almost complete absence of chondriosomes are found; often, however, tumor cells tend to show fewer, smaller, and denser mitochondria" (OBERLING und BERNHARD, 1961). In ähnlicher Weise mehrdeutig sind die Ergebnisse von Untersuchungen an Mitochondrien mittels biochemischer Methoden. Fast alle einschlägigen Studien, bei LE BRETON und MOULÉ gründlich resumiert, wurden am Leber — Lebertumor — Modell durchgeführt. Sie zeigen immerhin, daß in Tumorzellen eine Reduktion der Mitochondrienmasse und auch des Gehaltes an manchen Schlüsselsubstanzen, z.B. Pyridinnucleotiden, vorkommt. Die funktionelle Bedeutung derartiger Differenzen ist jedoch nicht abgeklärt. Aber auch die Bedeutung der anderen Möglichkeit, nämlich des intracellulären Auftretens atemhemmender Mechanismen, läßt sich heute noch kaum beurteilen.

Wir müssen abschließend die mögliche Rolle von Veränderungen der Enzymsysteme in einem größeren Zusammenhang sehen als nur in demjenigen von Atmung und Glykolyse. Den Ausgangspunkt können die Vorstellungen von GREENSTEIN (1954, 1956) bilden. Sie drücken aus, daß die Tumoren im Hinblick auf ihre Enzymgarnitur einem gemeinsamen Muster entgegenstreben, das somit für den „Zustand Tumor“ charakteristisch ist. Vergleicht man das grobe Enzymmuster verschiedener Tumorarten derselben Species, etwa der Maus, mit den Verhältnissen der homologen Normalgewebe, so kann man tatsächlich die Tendenz zu einer solchen *Konvergenz* erkennen. Prüft man aber mit verfeinerten Methoden verschiedene Tumorarten, die vom gleichen Organ — vorzugsweise der Leber — ausgehen, so stößt man auf die Tendenz der Tumoren, ihre individuellen Enzymmuster zu entwickeln. PITOT (1963) spricht in diesem Zusammenhang von *Divergenz*. Eine Vereinigung der beiden Auffassungen scheint möglich, und zwar auf der Grundlage einer enzymatischen Readaptation der Tumoren, die so vielfältig sein kann wie das aus ihr resultierende biologische Verhalten. Im großen und ganzen dürfte ein Abbau normaler enzymatischer Regulationen allerdings überwiegen. Deshalb spricht man heute oft von *enzymatischer Entdifferenzierung* der Tumoren. Ihre Korrelation mit der strukturellen Entdifferenzierung stellt den einen Aufgabenkreis der Molekularpathologie im Bereich der Onkologie dar (der andere, heute aktuellere umfaßt die biochemisch-strukturelle Analyse der Kernveränderungen während und nach der Cancerogenese). Wie sich das Problem der Malignität im Zuge dieser Entwicklung gestalten wird, ist schwer vorauszusagen. Ein praktischer Beitrag zur Frage der Gut- und Bösartigkeit von Tumoren ist aber jedenfalls in absehbarer Zeit von dieser Seite nicht zu erwarten.

β) Antigenität

Die Abweichungen der Tumorzellen von Normalzellen werden seit langem, in den letzten Jahren aber mit erhöhtem Nachdruck, auf immunologischem Gebiet gesucht. Deshalb müssen wir hier der Vollständigkeit halber wenigstens die hauptsächlichen Problemstellungen erwähnen. Es ist zur Zeit noch nicht deutlich zu erkennen, welche Dimension den immunologischen Erscheinungen der Tumoren zukommt; nach den bisher vorliegenden Ergebnissen ist sie eher bescheiden, doch wird uns wahrscheinlich die Zukunft eines Besseren belehren. Wir beschränken uns auf den Zentralbegriff der Immunologie, die Antigen-Antikörper-Reaktion, und vernachlässigen die in weiterem Sinne immunologischen Vorgänge, die sich in einem Tumor-Wirt-System abspielen können (vgl. für das Gesamtgebiet die Übersichten von GREEN, 1958; BLACK und SPEER, 1959; SOUTHAM, 1960; MILGROM, 1961; STRÄULI, 1962, sowie die beiden Symposien über Tumorummunität Cancer Res. 21, 1961 und Annals of the New York Academy of Sciences 101, 1962).

Die kritische Frage ist diejenige nach der *Antigenität der Tumorzellen*. Wenn sich Tumorzellen überhaupt von den homologen Normalzellen immunologisch unterscheiden, so ist dies möglich durch *Verlust normaler Antigene, Gewinn neuer Antigene und qualitative Veränderungen bestehender Antigene*. Nach dem vorhandenen Beobachtungsgut können alle drei Möglichkeiten, einzeln und kombiniert, vorkommen; doch beziehen sich alle Feststellungen auf einzelne Tumor-Wirt-Systeme, und Verallgemeinerungen sind, ungeachtet der verschiedenen bereits existierenden immunologischen Krebstheorien, keineswegs zulässig.

Untersuchungen an transplantablen Tumoren auf iso-, homo- und heterologen Wirten haben, trotz der vielen durch sie veranlaßten Umwege, unsere Vorstellungen über die immunologischen Verhältnisse der Geschwülste gewaltig gefördert. Wir wollen in diesem Zusammenhang vor allem an die bei den Ascitestumoren vollzogene Verknüpfung von Populationsgenetik und Antigenität (Immunoselektion) denken (HAUSCHKA, 1957). Trotzdem ist es klar, daß das Terrain, auf dem die Entscheidung fallen muß, vom Tumor in seinem primären Wirt, vom *autologen System*, gebildet wird. Nur unter dieser Voraussetzung können wir den Menschen in unsere Bemühungen einbeziehen. Wenn wir uns in dieser Weise auf autologe Tumor-Wirt-Systeme beschränken, so schmilzt die Literatur erheblich zusammen. An Hinweisen auf Antigenveränderungen in primären Tumoren fehlt es jedoch nicht.

Von den erwähnten drei Möglichkeiten ist vor allem der *Antigenverlust* belegt. WEILER (1952, 1954, 1956, 1959) verfolgte die an der Rattenleber mittels Buttermilch und an der Hamsterniere mittels Stilböstrol ausgelöste Cancerogenese und stellte bei beiden Modellen einen graduellen Abbau organspezifischer Antigene bis zum völligen Fehlen in den ausgebildeten Carcinomen fest. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch NAIRN, RICHMOND, McENTEGART und FOTHERGILL bzw. NAIRN, RICHMOND und FOTHERGILL (1960). Diese Autoren untersuchten, außer den beiden tierischen Systemen, auch Haut und Hauttumoren vom Menschen; trotz technischer Schwierigkeiten hielten sie auch in bösartigen Hautgeschwülsten den mindestens partiellen Verlust der organspezifischen Antigene für erwiesen.

Der Verlust spezifischer Organ- oder Gewebeantigene in Geschwülsten läßt sich mit verschiedenen Arbeitshypothesen der Tumorforschung in Verbindung bringen. Da es sich um den Abbau von Proteinen handelt, liegt einmal ein Zusammenhang mit der enzymatischen Entdifferenzierung nahe. Beide Vorstellungen wiederum berühren sich eng mit der *Deletionstheorie* (MILLER und MILLER, 1952): durch Bindung von Cancerogenen an zellwachstumsregulierende Proteine kommt es zur Inaktivierung dieser Stoffe, die somit nicht mehr repliziert werden können; auf diese Weise geht eine Schlüsselposition für die normale Zellfunktion verloren. Andererseits kann es sich bei den während der Cancerogenese verschwindenden Antigenen um *Identitätsproteine* handeln; wegen des Fehlens

dieser „self markers“ werden die Tumorzellen außerhalb ihres Ursprungsorgans nicht als ortsfremd erkannt und bleiben deshalb von den Abwehrmechanismen unbelästigt.

Verfolgt man diesen letzteren Gedanken weiter, so erkennt man, wie sehr die Gut- oder Bösartigkeit eines Tumors von seiner immunologischen Struktur abhängen kann: Letztere bedingt die „Identifizierbarkeit“ des Tumors durch den Wirt, und dadurch wird wiederum der Einsatz der Abwehrmaßnahmen des Wirtsorganismus bestimmt.

So weit diese Hypothesen. Wir müssen zum Schluß den Abwehrvorrichtungen auf der Stufe der *Antikörperbildung* noch eine Bemerkung widmen. Sie können in Funktion treten, wenn in einem Tumor Antigene erscheinen, die den normalen Zellen bzw. Geweben bzw. Organen des Wirts, ja seiner Species, fehlen. Ihre Entstehung unter der Einwirkung physikalischer, chemischer und viraler Cancerogene bereitet gedanklich keine allzu großen Schwierigkeiten. Mit ihrem Nachweis ist es jedoch noch nicht zum besten bestellt (ZILBER, 1957, 1958; SOUTHAM, 1961). Trotzdem hat sich die klinische Empirie bereits mit der Möglichkeit auseinandergesetzt, die offensichtlich ungenügende spontane Antikörperbildung gegen Geschwülste zu verstärken durch Autoimmunisierung der Patienten mit ihrem Tumor unter Verwendung von Adjuvantien des Freundschens Typus (WITEBSKY, ROSE und SHULMAN, 1956; GRAHAM und GRAHAM, 1955, 1959; FINNEY, BYERS und WILSON, 1960). Eindeutige Erfolge sind bisher nicht zu verzeichnen.

Wir überblicken zur Zeit noch in keiner Weise das Zusammenspiel der verschiedenen Vorgänge (Antigengewinn, -verlust, -veränderungen), die die Antigenität der Tumorzellen modellieren. Noch weniger können wir die Antigenität mit den übrigen Haupteigenschaften der Tumoren in ein verlässliches Bezugssystem bringen. Dazu muß gesagt werden, daß sich die immunologische Erforschung der Tumoren noch im Anfangsstadium befindet. Es läßt sich aber voraussehen, daß der Komplex von Eigenschaften, der hier unter dem Stichwort Antigenität umrissen wurde, die Auffassungen über Gut- und Bösartigkeit von Tumoren in zunehmendem Maße beeinflussen wird.

c) Besondere Tumor-Wirt-Probleme

In diesem Abschnitt sollen Besonderheiten von Tumoren besprochen werden, die überhaupt nur im Rahmen des Tumor-Wirt-Systems zur Auswirkung gelangen. Dazu gehört einmal die metabolische Beeinflussung des Wirts, die mit dem Stichwort Kachexie bezeichnet zu werden pflegt. Sodann sind hier Verhaltensänderungen von Tumoren, charakterisiert durch Zu- oder Abnahme in der Lebensgefährdung des Wirts, zu behandeln; für diese beiden Erscheinungen sollen die Stichworte Progression und Regression verwendet werden.

a) Kachexie

Beim tumorkranken Menschen so gut wie beim tumorkranken Versuchstier kann sich ein Stoffwechselsyndrom entwickeln, dessen hauptsächliche Komponenten allgemeine Schwäche, Anorexie, Eiweiß- und Fettverlust, Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt und Anämie sind. Die für dieses Syndrom übliche Benennung Kachexie ist nicht für die Onkologie reserviert; sie dient auch zur Beschreibung (symptomatologisch) ähnlicher Zustände bei nicht neoplastischen chronischen Erkrankungen.

Zwei Deutungsversuche der Kachexie, einzeln oder kombiniert, stehen zur Verfügung.

Das Syndrom kann als ausschließlicher Effekt von Eigenschaften der Geschwülste, die wir bereits kennengelernt haben, interpretiert werden. Wachstum und Ausbreitung eines Tumors führen durch Beeinträchtigung und schließlich Zerstörung wichtiger Organe, durch ständige Blutverluste, eventuell durch chronisch-unspezifische Infektionen von ulcerierten Tumorpartien aus zu den Erscheinungen der Kachexie, und die Annahme zusätzlicher chemischer Faktoren ist nicht unbedingt erforderlich. Es leuchtet ein, daß eindringendes Wachstum und Metastasierung am ehesten geeignet sind, solche Erscheinungen hervorzurufen. Doch kann ausnahmsweise auch expansives, ja exstruktives Wachstum (exstruktiv: an inneren und äußeren Oberflächen) zur Kachexie führen (z. B.

bei sehr großen Ovarialkystomen, vgl. Kap. IV). Auch ganz abgesehen von diesen Sonderfällen, läßt sich kein durchgehender und einfacher Zusammenhang zwischen den morphologischen Merkmalen eines Tumors und seiner Fähigkeit zur Erzeugung einer Kachexie erkennen. Dies mag immerhin als Hinweis darauf gelten, daß an der Kachexie besondere Tumoreigenschaften, deren morphologische Repräsentation zur Zeit nicht faßbar ist, beteiligt sein könnten.

Damit kommen wir zur anderen Interpretation: Die Kachexie ist das Ergebnis besonderer Stoffe, die vom Tumor produziert werden und auf den Wirt einen toxischen Effekt ausüben. Für die Mehrzahl der heutigen Autoren machen erst Beeinflussungen dieser Art die Kachexie aus, die demnach aufzufassen ist als "the sum of those effects produced by neoplasms in the host, which are not the immediate result of mechanical interference with recognizable structures" (COSTA, 1963). Wir könnten auch von einer Kachexie im engeren Sinn sprechen, hervorgerufen durch chemische Faktoren. Die Suche nach diesen letzteren ist schon alt und hat zur Isolierung der verschiedenartigsten Stoffe geführt. Von ihnen allen sind heute die sog. *Toxohormone* (NAKAHARA und FUKUOKA, 1958, 1961) die wichtigsten. Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Stoffgruppen, denen ähnliche Wirkungen zugeschrieben werden, können Toxohormone nur aus vitalem, nicht aus nekrotischem Tumorgewebe extrahiert werden. Die Gewinnung und Einengung des aktiven Prinzips, das bisher noch nicht in chemisch reiner Form vorliegt, muß hier nicht dargelegt werden. Die Hauptwirkung der Toxohormone besteht in der Senkung des Katalasegehaltes der Leber. Eine exakt vergleichbare Bestimmung des Enzyms Katalase ist jedoch noch nicht möglich, und infolgedessen haftet auch den Angaben über den Toxohormongehalt eines Tumorextraktes noch eine beträchtliche Ungenauigkeit an. Dennoch sind NAKAHARA und FUKUOKA der Auffassung, daß Toxohormone in allen bösartigen Geschwülsten des Menschen und der Tiere gebildet werden, ja daß dies die eigentliche funktionelle Besonderheit des Krebsgewebes darstellt. Solchen weitreichenden Aussagen muß jedoch entgegengehalten werden, daß der Katalaseeffekt, auf dem vorderhand noch der Toxohormon-Nachweis beruht, nicht streng tumorspezifisch ist. Er kann auch bei nicht neoplastischen Proliferationsprozessen auftreten. Um so weniger ist er spezifisch für bösartige Tumoren. Nach den Untersuchungen von BEGG u. Mitarb. (BEGG, DICKINSON und MILLER, 1953; BEGG, 1958) ist nur eine abstufende Aussage möglich: "A malignant tumor produces a greater depression of catalase activity than a benign tumor of similar size and growth rate."

Auch wenn der Komplex Toxohormone-Katalasehemmung einmal genauer untersucht sein wird, bleibt erst noch seine Bedeutung für das Zustandekommen der Kachexie abzuklären. Für unsere Übersicht genügt es, wenn mit der Erwähnung der Toxohormone auf die chemischen Faktoren hingewiesen ist, die in Zukunft für die theoretische und praktische Interpretation der Gut- und Bösartigkeit eine Rolle spielen dürften.

β) Progression

Der Ausdruck Progression wurde in der vorliegenden Übersicht schon mehrfach gebraucht, und zwar im Sinne der Entwicklung eines Tumors auf größere Bösartigkeit hin. Diese allgemeine Verwendung des Terminus ist sicher zulässig; für unser Thema ist es jedoch nützlich, wenn wir uns auch die eigentliche und engere Bedeutung des aus der experimentellen Onkologie stammenden Begriffes vergegenwärtigen.

Progression bezeichnet ursprünglich den *Übergang eines Tumors vom Zustand der Abhängigkeit („dependence“) zum Zustand der Autonomie*. Abhängigkeit und Autonomie beziehen sich auf die homöostatischen Einrichtungen des Organismus, und damit ist es auch klar, weshalb die Progression nur im Rahmen des Tumor-Wirt-Systems behandelt werden kann.

Es gibt verschiedene homöostatische Einrichtungen des Organismus. Das in der experimentellen Onkologie am besten untersuchte Regulationssystem ist das hormonale,

und deshalb beziehen sich die meisten Angaben auf Tumoren endokrin gesteuerter bzw. rückgesteuerter Organe. An diesen Tumoren vollzieht sich der *Übergang von der Hormonabhängigkeit zur Hormonunabhängigkeit*; wenn letzteres als Autonomie bezeichnet wird, so ist dabei zu bedenken, daß es sich um Autonomie in bezug auf ein homöostatisches System handelt, aber nicht um Autonomie schlechthin. Allerdings ist die Hormonabhängigkeit oft der letzte regulative Zusammenhang, der in einem Tumor-Wirt-System erkennbar ist, so daß nach ihrem Aussetzen dann tatsächlich die Autonomie des Tumors vollständig ist.

Zum Begriff der Autonomie mag hier bemerkt werden, daß es sich um Unabhängigkeit von Regulationssystemen, selbstverständlich aber nicht vom Stoffwechsel des Wirts handelt. Kein Tumor ist autark (BÜNGELER und DONTENWILL, 1959), jeder benötigt zu seiner Existenz einen Wirtsorganismus oder den künstlichen Ersatz eines solchen.

Wir kennen bei Nagetieren eine ganze Anzahl von Tumoren, die den Übergang von Hormonabhängigkeit zu Hormonunabhängigkeit demonstrieren (FURTH, KIM und CLIFTON, 1960; FURTH und KIM, 1961; DONTENWILL, 1961). Es sind Tumoren der folgenden Gewebe bzw. Zellen: thyreotrope und mammotrope Anteile der Hypophyse (Ratte, Maus). Epithel der Schilddrüse (Ratte, Maus), Nebennierenrinde (Maus), Leydig'sche Zellen des Hodens (Maus), fast sämtliche Zellarten des Ovars (Maus). Epithel der Brustdrüse (Ratte, Maus), Epithel der Niere (Goldhamster), glatte Muskulatur von Uterus und Nebenhoden (Goldhamster). Bindegewebe von Uterus und Becken (Meerschweinchen). Diese Tumoren können durch bestimmte Störungen des endokrinen Gleichgewichts hervorgerufen werden, z.B. die mammotropen Hypophysentumoren der Ratte durch Oestrogenzufuhr, die thyreotropen Hypophysentumoren der Maus durch Thyreoidektomie. Von diesen Anomalien bleiben die Tumoren zuerst abhängig („dependent“, „conditioned“); im Verlaufe von Transplantationen werden sie jedoch unabhängig, und zwar oft schon in frühen Passagen. Die Autonomie tritt also nicht im ursprünglichen Wirt in Erscheinung, was bei der Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen berücksichtigt werden muß. Den Verhältnissen beim Menschen kommen experimentelle Modelle viel näher, die von Spontanumoren, z.B. Brustdrüsencarcinomen der Maus, ausgehen und deren Beeinflussbarkeit durch (Steroid-)Hormone zu erfassen versuchen; auch dabei können Übergänge von der Abhängigkeit zur Autonomie beobachtet werden (MÜHLBOCK und VAN NIE, 1961).

Wie verhalten sich die morphologischen Merkmale im Verlauf dieser Übergänge? Wenn FURTH, KIM und CLIFTON schreiben, daß die abhängigen Tumoren einer Population normaler Zellen gleichen, während die autonomen Tumoren die Merkmale anaplastischer Carcinome besitzen, so kann dies höchstens als Regel für den Aspekt der beiden Extremzustände gelten. Ausnahmen sind häufig; die Autonomie kann ohne greifbare strukturelle Veränderungen eintreten (MÜHLBOCK und VAN NIE, 1961; FURTH, 1963).

Volle Hormonabhängigkeit und volle Hormonunabhängigkeit sind somit zwei Progressionsstufen, die sich funktionell eindeutig unterscheiden lassen. Entsprechende morphologische Unterschiede können, müssen aber nicht vorhanden sein. Zwischen den beiden funktionellen Extremen gibt es nun aber Zwischenstadien, die schwierig zu erfassen sind. Ihre theoretische Deutung erfolgt mit Vorteil aus populationsgenetischer Sicht:

“If left uncontrolled, most dependent tumours seem to give rise to less and less responsive autonomous variants. Such tumours seem to comprise the majority of human neoplasms. Hormones can slow down their progression but cannot arrest them. The eternal danger is that among the progeny of such tumour cells, a rapidly growing, fully autonomous variant or mutant sets the end to conceivable specific hormonal control. It is probable that what is regarded as an autonomous, hormone-responsive tumour, is a mixed population of variously responsive and non-responsive clones, and loss in responsiveness results in part from elimination of responsive variants, in part from an adaptive modification.” (FURTH und KIM, 1961).

Bedauerlich ist, daß diese Zwischenstadien, in denen die Autonomie erreicht ist mit Ausnahme der (im Entstehen begriffenen) Hormonunabhängigkeit, als „autonome hormonabhängige Tumoren“ etikettiert werden, denn bei klarer Begriffsführung stellt dieser Ausdruck offensichtlich eine *Contradictio in adjecto* dar.

Es ist ohne weiteres anzunehmen, daß alle *Tumoren des Menschen* im Verlaufe ihrer Entwicklung einmal im weitesten Sinne hormonabhängig sind (wie letzten Endes alle Bestandteile des Organismus) und daß der Abbau dieser regulativen Verbindung mit dem Auftreten der Bösartigkeit zusammenhängt. Eine Hormonabhängigkeit im engeren Sinne, die für die Klinik von großer Bedeutung ist, liegt bei einem Teil der *Carcinome von Mamma und Prostata* vor (BOYLAND, 1961). Soweit diese Abhängigkeit besteht, kann durch Elimination der vom Tumor benötigten Hormone, also durch Maßnahmen der „negativen Chemotherapie“, wie Kastration, Adrenalektomie und Hypophysenausschaltung, eine vorübergehende Hemmung der Tumoren und vor allem ihrer Metastasen erreicht werden. Dasselbe ist möglich durch hormonale Hemmung der den Tumor begünstigenden endokrinen Drüsen. Der Erfolg ist deshalb stets nur vorübergehend, weil die Progression zur Hormonunabhängigkeit offenbar in jedem Falle erfolgt, so daß es sich zur Hauptsache um eine Frage der Geschwindigkeit dieses Ablaufs handelt.

Auch im Stadium der Hormonabhängigkeit sind die hier erwähnten Mamma- und Prostatatumoren eindeutige Carcinome; die erwähnten therapeutischen Vorkehrungen wirken sich ja gerade gegen die oft ausgedehnte Metastasierung am eindrucksvollsten aus. Wir müssen hier nochmals auf das Problem der „autonomen hormonabhängigen Tumoren“ eingehen und es folgendermaßen präzisieren: *Ein Tumor kann schon eindeutig bösartig (= lebensgefährdend) sein, bevor er die völlige Autonomie vom Wirtsorganismus erlangt hat.* Der Begriff der Autonomie eignet sich deshalb im Grunde genommen nicht zur Definition der Bösartigkeit. Dagegen kann allerdings eingewendet werden, daß die hormonabhängigen bösartigen Tumoren nur eine kleine Gruppe darstellen und daß auch bei ihnen der Trend zur Erlangung der vollen Autonomie unverkennbar ist.

Der Geltungsbereich der Progression reicht weit über das Paradebeispiel des Übergangs von Hormonabhängigkeit zu -unabhängigkeit hinaus. Nach FOULDS (1954, 1958 a, b, 1961), der sich um die gedankliche Klärung des Begriffes besonders bemüht hat, bedeutet Progression „development of a tumour by permanent, irreversible, qualitative changes in one or more of its characters“ (1958 a). FOULDS bezieht sowohl die präneoplastischen Vorgänge wie auch die besonderen Manifestationen der serienmäßig transplantierten Tumoren in die Gesamtschau der Progression ein. Auf diese Weise ergibt sich ein weites Spektrum möglicher Eigenschaften und Eigenschaftsänderungen. Es ist eine der anregendsten Vorstellungen von FOULDS, daß sich ein Tumor nicht als Ganzes verändern muß, sondern daß seine Hauptmerkmale unabhängig voneinander in die Progression eintreten können:

“Various identifiable characters of a tumour undergo progression independently of one another. The structure and behaviour of tumours are determined by numerous unit characters, which within wide limits are independently variable, capable of highly varied associations and liable to independent progression. The terms ‘benign’ and ‘malignant’ are not adequate for current needs. ‘Malignancy’ is not a unitary quality of tumours; it has many components including rate of growth, powers of invasion, capacities for metastasis and responsiveness to extrinsic stimuli. Each of these unit characters needs separate assessment. Hormone-responsiveness is a unit character that has received much attention both in the laboratory and in the clinic and it has become evident that hormone-responsiveness, within wide limits, is independent of many other tumour characters including histological structure, rate of growth and functional activity and can undergo independent progression.“ (1961)

Die Malignität setzt also den Zusammenschluß einer ganzen Anzahl von „unit characters“ voraus. Fehlen einzelne wichtige Eigenschaften, so sind die entsprechenden Tumoren nach FOULDS unvollständig; er zählt z.B. zu den „imperfect carcinomas“ die folgenden Geschwülste:

1. Tumoren, die typische Carcinome sind, mit Ausnahme der Tatsache, daß ihr Wachstum mehr oder weniger durch bekannte Einflüsse reguliert ist. Beispiele: die hormonempfindlichen Carcinome von Mamma und Prostata.

2. Tumoren, die invasiv wachsen, aber nicht metastasieren. Beispiel: Basalzellcarcinom.

3. Tumoren, die weder invasiv wachsen noch metastasieren und trotzdem die cytologischen Merkmale bösartiger Geschwülste besitzen. Beispiel: Carcinoma in situ.

4. Nicht progressive oder sogar regredierende Tumoren, die invasives Wachstum aufweisen können. Beispiele: Die Carcinomatoide der Haut bei Labortieren und die selbstheilenden Tumoren der Haut beim Menschen (Molluscum sebaceum, Keratoacanthoma).

Ein Teil dieser Tumoren wird uns im nächsten Kapitel beschäftigen.

Die experimentelle Onkologie weist uns eine Fülle von Merkmalen einerseits der im Entstehen begriffenen, andererseits der serienmäßig transplantierten Tumoren vor, die — wie bereits erwähnt — den Wirkungsbereich der Progression vergrößern. Wir wollen uns kurz dieser Ausweitung zuwenden.

Am längsten untersucht ist die experimentelle Erzeugung von Hauttumoren, und aus diesem Arbeitsgebiet stammen grundlegende Vorstellungen über die Pathogenese der Tumoren (vgl. die Übersichten von BERENBLUM, 1954a, b; DAMMERT, 1957; SETÄLÄ, 1960, 1962). Die kombinierte Einwirkung von Cancerogenen als eigentlich determinierenden Faktoren („initiation“) und von proliferationsfördernden Einflüssen als realisierenden Faktoren („promotion“) führt zu einer Abfolge verschiedener Entwicklungsstadien, die sich durchaus dem Begriff der Progression einordnen läßt. Allerdings gelangt diese Progression oft nicht bis zur Stufe des bösartigen Tumors, sondern nur bis in einen Bereich, der schon 1941 von ROUS und KIDD in ihrer Arbeit über „conditional neoplasms and subthreshold neoplastic states“ maßgebend beschrieben wurde.

Bei der experimentellen Induktion von Tumoren kann an der Haut so gut wie an den endokrinen Drüsen häufig eine Hyperplasie festgestellt werden, die dem Auftreten der verschiedenen Verhaltensstufen von Geschwülsten vorangeht. Der Terminus *hyperplasiogene Tumoren* darf nicht von der Einsicht ablenken, daß die Hyperplasie lediglich ein vorübergehendes Stadium eines als Ganzes determinierten Prozesses bildet.

Am anderen Ende ihrer Spannweite umfaßt die Progression Eigenschaften von Tumoren, die meist erst im Verlaufe von Transplantationen zum Ausdruck gelangen. Schon die *Transplantabilität* selbst (worunter hier die Übertragbarkeit eines Tumors durch lebende Tumorzellen und nicht durch zellfreies Material verstanden wird) setzt einen (noch im ursprünglichen Wirt erreichten) Progressionsgrad voraus, zu dem es in vielen Tumoren offenbar nie kommt. Auf die immunologischen Voraussetzungen der Tumortransplantation ist hier nicht nochmals einzugehen. Es darf aber im großen und ganzen angenommen werden, daß die Übertragbarkeit auf isologe, homologe und heterologe Wirte verschiedenen und meist aufeinanderfolgenden Progressionsschritten entspricht. Die üblichen Transplantationstumoren der experimentellen Onkologie lassen sich homolog überpflanzen und verdanken gerade dieser Tatsache ihre Verbreitung über die Laboratorien der ganzen Welt. Alle diese Tumoren müssen als bösartig gelten, wenn auch in sehr unterschiedlichem Maße; manche von ihnen lassen so eindeutige Kennzeichen, wie eindringendes Wachstum und Metastasierung, nie erkennen und töten ihre Wirte durch Erzeugung einer Kachexie oder auf überhaupt noch nicht abgeklärte Weise. Deshalb ist es auch außerordentlich schwierig, eine Kopplung der Transplantabilität mit anderen Merkmalen („unit characters“) der Malignität zu erkennen. GREENE (1952), der bösartige menschliche Tumoren in die vordere Augenkammer des Meerschweinchens übertrug, glaubte einen festen Zusammenhang zwischen Metastasierung und Heterotransplantabilität zu erkennen: „All tumors that manifest the ability to grow as isolated satellites of the primary lesion are also capable of growth in alien hosts“. Das kurzfristige Tumorstadium in der Versuchsanordnung von GREENE genügt jedoch unserer heutigen Idee von Heterotransplantabilität nicht mehr. Die Untersuchungen von TOOLAN (1951, 1953, 1954, 1957) über die Transplantation menschlicher Tumoren auf konditionierte Labortiere haben inzwischen gezeigt, daß die heterologe Übertragung nur mit verschwindend wenig menschlichen Tumoren gelingt, deren Bösartigkeit im ursprünglichen Wirt zudem

gewaltige Unterschiede aufweist. Dasselbe gilt übrigens für die neuerdings geprüfte Übertragung menschlicher Tumoren auf Menschen, also homolog (SOUTHAM, 1960).

Bei den transplantierten Tumoren stellt sodann der *Übergang aus der soliden Wuchsform in die Ascitesform* (KLEIN und KLEIN, 1956) einen markanten Progressionsschritt dar. Er wurde bereits in populationsgenetischer Sicht erörtert (Abschnitt 1/1). Die Assoziation der Konvertibilität mit anderen Kennzeichen der Bösartigkeit ist von der gleichen Undurchsichtigkeit, die uns soeben bei der Transplantabilität aufgefallen ist.

Viel wichtiger als diese Vorgänge an den beiden Enden des Progressionsbereiches sind solche in seinem Zentrum. Gemeint sind die *Übergänge von gutartigen in bösartige Tumoren*. Daß sie vorkommen, ist sicher; wie häufig sie vorkommen, ist nur sehr ungenau bekannt. Wenn in der gleichen Körperregion, im gleichen Organ nacheinander gut- und bösartige Geschwülste auftreten, muß dies noch nicht bedeuten, daß die letzteren aus den ersteren hervorgegangen sind: Die bösartigen Tumoren können in unmittelbarer Nachbarschaft der gutartigen neu entstanden sein. Wenn ein Tumor strukturell uneinheitlich ist, z.B. nebeneinander verdrängendes und eindringendes Wachstum zeigt, beweist auch das noch keinen Übergang von Gut- zu Bösartigkeit: Ein von Anfang an (und auf Grund anderer Merkmale) bösartiger Tumor kann zuerst expansiv wachsen und erst allmählich zu eindringendem Wachstum übergehen. Selbstverständlich muß bei der morphologischen Beurteilung auch das Übergreifen eines bösartigen Tumors auf einen benachbarten gutartigen Tumor als Möglichkeit der Täuschung berücksichtigt werden: An der Prostata können Carcinome in Adenome einwachsen, die beiden Tumorarten gehen jedoch von verschiedenen Regionen der Drüse aus.

Im *experimentellen Bereich* wurde der Übergang von gutartigen Tumoren in bösartige vor allem an den endokrinen Drüsen und an der Haut, ferner an der Leber untersucht. Wie oben auseinandergesetzt wurde, ist bei den *endokrinen Drüsen* der morphologisch belegbare Wechsel vom Adenom zum Carcinom in keiner für uns erkennbaren Weise mit dem Verhalten einer allenfalls vorhandenen Hormonabhängigkeit koordiniert. — Die experimentelle Onkogenese der *Haut* kann, je nach Art und Dosierung des verwendeten Cancerogens, zunächst zur Entstehung gutartiger Tumoren (Papillome, „Teewarzen“) führen, die oft wieder verschwinden; bei erneuter bzw. fortgesetzter Applikation des Cancerogens oder eines Cocancerogens treten dann u.U. an genau den gleichen Stellen Carcinome auf. Aber auch die unmittelbare Umwandlung von Papillomen in Carcinome kommt vor. — Schließlich sind hier einige Bemerkungen über die experimentellen Tumoren der *Leber* am Platze. Es wurde früher darauf hingewiesen, welche Bedeutung diesen Geschwülsten für die Biochemie der Tumoren zukommt. Um so wichtiger wäre eine möglichst klare Erfassung der Adenom-Carcinom-Sequenz in der Leber; dies ist jedoch nicht bei allen Versuchsanordnungen möglich. Immerhin lassen sich gewisse Grundzüge erkennen. Bei Verwendung eines leberwirksamen Cancerogens wie des Buttergelbs, 4-Dimethylamino-azobenzol (BROCK, DRUCKREY und HAMPERL 1940; GLINOS, BUCHER und AUB, 1951; LAUBER und DANNEBERG, 1956) entstehen hepatocelluläre und cholangiocelluläre Carcinome. Für beide Tumorarten kommen nicht neoplastische Vorstufen in Frage, beim Leberzellkrebs regenerierendes Leberparenchym, beim Gallengangskrebs gewucherte Gallengänge. Die hepatocellulären Carcinome können ihren Ursprung zudem in Adenomen nehmen, die sich als oft nur für kurze Zeit vorhandene Übergangsstadien zwischen Regenerate und Carcinome einschieben. Bei den cholangiocellulären Carcinomen ist die Existenz gutartig-neoplastischer Vorstufen fraglich; die Gallengangswucherungen und -cysten dürfen jedenfalls nicht als Tumoren aufgefaßt werden.

Beim *Menschen* sind Auskünfte über die Häufigkeit des Überganges gutartiger Tumoren in bösartige noch viel schwieriger zu erlangen als bei den Versuchstieren. Grundsätzlich kann jeder gutartige Tumor bösartig werden. In welchem Maße mit dieser generellen Möglichkeit bei speziellen Tumoren gerechnet werden muß, kann auf Grund klinisch-statistischer Erhebungen wenigstens größenordnungsmäßig beurteilt werden. Wir können in diesem Sinne drei Kategorien aufstellen:

1. Gutartige Tumoren, die nur ausnahmsweise bösartig werden, wie Fibrome, Lipome, Myome usw.
2. Gutartige Tumoren, die nicht nur ausnahmsweise, aber auch nicht geradezu regelmäßig bösartig werden.
3. Gutartige Tumoren (oder besser Tumorkomplexe), aus denen regelmäßig bösartige Tumoren hervorgehen, wie die multiplen Dickdarmpolypen (Polyposis intestinalis).

Der klinischen Medizin bereitet nur die mittlere Kategorie besondere Schwierigkeiten; deshalb müssen wir im nächsten Kapitel auf die zugehörigen Tumoren eingehen.

Blicken wir an dieser Stelle noch einmal auf die *Schilddrüsentumoren des Menschen* zurück. Früher herrschte die Auffassung vor, daß sich die meisten Carcinome der Schilddrüse aus Adenomen entwickeln (GRAHAM, 1929). Inzwischen hat sich ein entschiedener Wandel vollzogen, und heute halten manche Autoren praktisch alle Carcinome für de-novo-Bildungen (ACKERMAN und DEL REGATO, 1962). Die Wahrheit dürfte zwischen den Extremen liegen, allerdings der heutigen Wertung stark angenähert. Wenn im Autopsiegut eines endemischen Kropfgebietes Schilddrüsenkarzinome viel häufiger vertreten sind als in einem Gebiet ohne endemischen Kropf (z. B. Bern 1,04 %, Berlin 0,09 % : WEGELIN, 1928), so ist das kein schlüssiger Beweis für die Sequenz der beiden Tumorformen. Aufschlußreicher sind Angaben über das Vorliegen von Carcinomen in chirurgisch entfernten Knotenkröpfen. An der Mayo-Klinik betrug z. B. dieser Anteil im Jahrzehnt 1938—1947 4,8 % (BEAHR, PEMBERTON DE J. und BLACK, 1951). Nach WARREN und MEISSNER sollen vor allem die follikulären Carcinome aus Adenomen hervorgehen, dagegen die papillären Carcinome überhaupt keine wirklich gutartigen Vorstadien durchlaufen. — Rezidive nach chirurgischer Entfernung gutartiger (epithelialer) Schilddrüsentumoren sind verhältnismäßig häufig bösartig (EGLOFF, 1961). Obwohl es sich nicht um eine direkte Abfolge handelt, bildet diese Feststellung einen wichtigen Hinweis auf die mögliche Bedeutung der thyreotropen Stimulation für die Progression von Schilddrüsentumoren.

Am Schluß dieses Abschnittes soll noch erwähnt werden, daß es bei den *Nierentumoren des Menschen* besonders überzeugende Beispiele des Überganges von der Gut- zur Bösartigkeit gibt. Und zwar handelt es sich um die Tumoren der wasserklaren Zellen (Nierenstrumen, Grawitz-Tumoren). Von diesen zunächst gutartigen Geschwülsten wies APITZ (1943) nach, daß sie in Nierenkrebs übergehen können. Besonders bemerkenswert ist die folgende Feststellung von APITZ:

„Durch weitere Abwandlung der Geschwulstzellen kann ein Nierenkrebs sarkomatös werden, indem sich die Krebszellen zu spindelförmigen und fibroblastischen Formen, vielleicht auch zu Muskelzellen umbilden: bei dieser Umwandlung kann die Malignität nochmals verstärkt werden.“

Die Steigerung der Bösartigkeit äußert sich in vermehrter Metastasierung; unter Umständen findet jedoch erst in den Metastasen die sarkomatöse Umwandlung statt. Die Befunde von APITZ wurden später von LARGIADÈR (1958) bestätigt.

γ Regression

Unter Regression verstehen wir die rückläufige Bewegung, die zur Verkleinerung eines Tumors und eventuell zu seinem Verschwinden führt. Erstreckt sich das Verschwinden des Tumors auch auf die mikroskopische Größenordnung, so ist die Regression in Heilung übergegangen. Morphologisch ist die Heilung nie mit Sicherheit nachweisbar; deshalb bedient man sich in Labor und Klinik der Überlebenszeit. Die angesetzten Fristen — z. B. 5 oder 10 Jahre in der Humanmedizin — stellen durch die Praxis sanktionierte Kompromißwerte dar. Sie beweisen eine Tumortalenz von der betreffenden Zeitdauer, dagegen noch keine Dauerheilung.

Regression ist also nicht ein zur Progression reziproker Begriff. Es kann z. Z. nicht beurteilt werden, ob es einen stufen- oder einheitsweisen Abbau der Malignität gibt; die Möglichkeit sollte auf jeden Fall nicht ausgeschlossen werden. Was wir bis jetzt unter

Regression verstehen, ist ein viel größerer Vorgang, nämlich die fortschreitende Reduktion der Tumormasse. Man sollte annehmen, daß dabei auch verhältnismäßig massive Kräfte am Werk sein müssen; um so auffälliger ist es, daß sie so gut wie unbekannt sind.

Die experimentelle Onkologie kennt Regressionen vor allem bei zwei Gruppen von Tumoren:

1. Bei homo- und heterolog transplantierten Geschwülsten. Die klassischen Transplantationstumoren der Nagetiere zeigen z.T. hohe spontane Regressionsquoten (z.B. 25 % beim Flexner-Jobling-Carcinom).

2. Bei den oben behandelten konditionalen (bedingten) Tumoren. Die Bedingung, an die das Geschwulstwachstum gebunden ist, liegt entweder im Fortbestehen des determinierenden tumorerzeugenden Reizes (exogener Einfluß physikalischer oder chemischer Art, endogener Einfluß in Form einer hormonalen Gleichgewichtsstörung) oder in der Einwirkung eines Realisationsfaktors. Störungen dieser pathogenetischen Konstellation führen zum Untergang der Tumoren.

Was sich in dieser zweiten Gruppe experimenteller Tumoren abspielt, kommt zweifellos auch beim Menschen vor. Demzufolge könnten Regressionen beobachtet werden bei Geschwülsten, die noch keine volle Autonomie erreicht haben, auch wenn sie hinsichtlich bestimmter Merkmale als bösartig imponieren. Es soll jedoch keineswegs behauptet werden, daß damit die Frage der Regression bösartiger Tumoren des Menschen beantwortet ist.

Gutartige Tumoren gelangen früher oder später zu einem endgültigen Wachstumsstillstand. Auch bei ihnen sind jedoch ausgesprochene Regressionen und Spontanheilungen selten; diese Vorgänge beschränken sich weitgehend auf papillomatöse Geschwülste der Haut und der Schleimhäute, die wahrscheinlich als konditionale Tumoren aufgefaßt werden müssen (mit Beteiligung von Viren am pathogenetischen Komplex).

Wie steht es mit der *Regression bösartiger Tumoren des Menschen*? Phasen stark eingeschränkten Wachstums, bis zum vorübergehenden Stillstand, kommen nicht allzu selten vor. Verlangsamtes Wachstum und Wachstumsstillstand — unter Umständen bis zum Tode des Trägers — sind vor allem beim Prostatacarcinom bekannt (bzw. einer langsam wachsenden Form desselben; FABRY, 1955). Ob dagegen eine Regression und Heilung bösartiger Tumoren möglich ist, muß mindestens als unentschieden gelten. Selbstverständlich kommt hier nur die spontane, d.h. nicht durch therapeutische Maßnahmen erklärte Rückbildung in Frage. Regressionen nach nicht radikaler Operation und Verschwinden von Metastasen nach Entfernung des Primärtumors müssen gesondert rubriziert werden; dieses Prinzip ist in den kasuistischen Arbeiten nicht durchwegs innegehalten.

Die Zahl der in der Literatur mitgeteilten Fälle von Spontanheilung ist winzig klein, wenn man sie mit dem klinischen Beobachtungsgut über bösartige Tumoren überhaupt vergleicht. Hinzu kommt erst noch die Unhaltbarkeit der meisten Mitteilungen bei kritischer Betrachtung. Man könnte also vom praktischen Standpunkt aus diese ganze Kasuistik vernachlässigen, wenn es nicht um die prinzipielle Frage des Vorkommens spontaner Krebsheilungen ginge. — Die älteren Literaturangaben und die Beobachtungen in schweizerischen Kliniken wurden von FRAUCHIGER (1929) analysiert mit Hilfe folgender Forderungen: Übereinstimmung der klinischen und histologischen Diagnose; bekannte Spätresultate; Sektionsbefund. Bei Anlegung dieses strengen Maßstabes fand die Verfasserin keinen einzigen Fall von einwandfrei festgestellter Spontanheilung ohne vorangegangenen operativen Eingriff, dagegen 26 Fälle nach nicht radikalen bzw. palliativen Operationen. Neuere Zusammenstellungen stammen von STEWART (1952), EVERSON und COLE (1956) und BOYD (1957). EVERSON und COLE analysierten 600 angelsächsische Literaturfälle seit 1900 und anerkannten bei 47 die eingetretene spontane Regression bzw. Heilung (vgl. aber die Kritik von KIDD, 1961). Unter den positiven Fällen sind Neuroblastome häufig, wie übrigens auch bei BOYD. Die Sammelstatistik von EVERSON und COLE enthält ferner einige Fälle von Blasenpapillomen und -carcinomen, die sich nach

Ausschaltung der Blase mittels Harnleiterumpflanzung zurückbildeten. Solche Vorkommnisse sind tatsächlich den Urologen bekannt; vielleicht muß man aber auch auf sie den Begriff des konditionalen Tumors anwenden. BOYD'S Schlußfolgerung lautet, "that there is no room for doubt as to the fact that in exceptional cases spontaneous regression, which may be complete and lasting, can occur in human cancer".

Wir wollen abschließend Folgendes festhalten: Bei der Regression „bösartiger“ Tumoren muß daran gedacht werden, daß es sich um Geschwülste handeln könnte, deren Progression nicht bis zur vollen Bösartigkeit gediehen war. Das ist der theoretische Standpunkt. Für die praktische Beurteilung gilt trotzdem, daß *ausnahmsweise mit der Regression bösartiger Tumoren zu rechnen ist und infolgedessen die Gleichsetzung Regression — gutartiger Tumor nicht statthaft ist.*

d) Gesamtbeurteilung der Tumoren

Wenn wir die in diesem Kapitel erwähnten Kennzeichen der Tumoren gesamthaft betrachten, so fällt uns die Bildung von zwei Eigenschaftskomplexen auf:

1. Wir haben auf der einen Seite Tumoren, die im Zell- und Gewebebild höchstens geringe Abweichungen von homologen Normalstrukturen erkennen lassen, verdrängend wachsen und nicht metastasieren, ihr Wachstum meist nach kürzerer oder längerer Zeit ganz einstellen, keine auffälligen Stoffwechselanomalien entfalten.

2. Auf der anderen Seite sehen wir Tumoren, die im Zell- und Gewebebild Abweichungen zeigen, die dem Begriff der Anaplasie entsprechen, eindringend wachsen und metastasieren, ihr Wachstum unaufhaltsam, wenn auch in wechselndem Tempo, bis zum Tode des Wirts fortsetzen, erhebliche Stoffwechselanomalien, insbesondere eine hohe aerobe Glykolyse aufweisen.

Die meisten Geschwülste lassen sich der einen oder anderen dieser beiden Tumorklassen zuordnen. Neben diesem imposanten Hauptkontingent erblicken wir aber bei genauerem Zusehen Tumoren, die Eigenschaften der beiden Hauptklassen in sich vereinigen und deshalb eine Zwischenstellung einnehmen — als wären die beiden großen Haufen durch eine Postenkette miteinander verbunden.

Wir erkennen derartige Zwischenglieder im humanmedizinischen und im experimentellen Bereich. Zum ersteren gehören z. B. Tumoren, die nicht metastasieren, obwohl sie eindringend wachsen — im Einzelfall etwas Banales, für ganze taxonomische Einheiten (wie sie uns im nächsten Kapitel beschäftigen werden) dagegen etwas Außergewöhnliches. Die besondere Eigenschaftsmischung kann merkwürdig stabil sein: So wachsen die Tumoren des zugezogenen Beispiels u. U. während Jahren invasiv bzw. infiltrativ und metastasieren doch nicht; es ist, wie wenn ihnen die Metastasibilität abginge. Im experimentellen Bereich tritt hingegen die Stabilität der Zwischenglieder weniger deutlich in Erscheinung. Meist folgen hier verschiedene Eigenschaftsmischungen im Sinne der Progression rasch aufeinander, und das ist auch durchaus verständlich; handelt es sich doch fast immer um Versuchsanordnungen, die auf das Ziel „Cancer“ hin angelegt sind.

Wir stoßen hier auf die wichtige Einsicht, daß humanmedizinische und experimentelle Onkologie noch nicht die gleiche Optik benützen. Die klinische — und mit ihr die humanpathologische — Geschwulstforschung erblickt in erster Linie die beiden großen Hauptklassen der Tumoren, weniger deutlich die Vorgänge im Zwischenbereich; die experimentelle Tumorforschung erfaßt vor allem die auf den Endzustand „Cancer“ gerichtete fließende Entwicklung, weniger die stationären Zustände, die unter natürlichen (d. h. nicht experimentellen) Lebensbedingungen eines Organismus mit genügend langer Lebensdauer eine große Rolle spielen können. Eine Vereinigung der beiden Gesichtsfelder wird sich aber nach und nach verwirklichen lassen (vgl. Kapitel V).

Angesichts des Verteilungsmusters, das die Eigenschaftslehre der Tumoren offenbart (zwei große Hauptklassen von Geschwülsten und ein dünn besiedelter Zwischenbereich), ist die Frage berechtigt, *ob allen diesen Gebilden überhaupt ein einheitliches biologisches*

Phänomen zugrunde liegt. In dieser Hinsicht müssen wir uns überlegen, welche Merkmale allen Tumoren gemeinsam sind. Wir begegnen dabei dem alten Problem einer *Definition der Tumoren*.

Alle Tumoren stellen überschüssiges Wachstum dar, womit ausgedrückt werden soll, daß es sich um vom Organismus nicht benötigtes und demzufolge nicht in sein Form- und Funktionsgefüge integriertes Gewebe handelt; die Tumoren entspringen also Wachstumsexzessen. Diese (lokalen) Wachstumsexzesse müssen durch etwas ausgelöst werden. Art und Wirkungsweise der zuständigen Stimuli stehen hier nicht zur Diskussion; dagegen soll in Erinnerung gerufen werden, daß nach ihrer Auslösung die neoplastischen Wachstumsexzesse nicht mehr an die weitere Einwirkung der ursprünglichen Stimuli gebunden sind. Das exzessive Wachstum führt an den betroffenen Zellen und Geweben zwangsläufig zu Veränderungen, denen ein Abbau der nicht unmittelbar an der Zellvermehrung beteiligten Funktionen und ihrer strukturellen Repräsentationen zugrunde liegt. Diese Veränderungen sind irreversibel in dem Sinne, daß Tumoren nicht zum Zustand der homologen Ausgangsgewebe zurückkehren.

Unsere bisherige Feststellung, daß Tumoren *irreversible Wachstumsexzesse* darstellen, trifft grundsätzlich für beide Hauptklassen zu. Damit ist über die großen Unterschiede im Verhalten der beiden Klassen noch nichts ausgesagt. Beruhen eindringendes Wachstum und Metastasierung nur auf einer höheren Intensität des allen Tumoren eigenen Wachstumsexzesses, oder setzen sie zusätzliche Faktoren voraus, die auf der Stufe des verdrängenden Wachstums noch nicht wirksam sind? Überzeugende Hinweise auf solche Faktoren hat uns unsere phänomenologische Umschau nicht eingetragen. Es ist aber offensichtlich, daß hier das kardinale Problem der Beziehungen oder der „Beziehungslosigkeit“ zwischen Tumor und Wirt beteiligt ist.

Beziehungslosigkeit muß auf jeden Fall sehr relativ verstanden werden. Der Tumor ist immer an den Stoffwechsel des Wirts angeschlossen und von ihm abhängig, auch wenn er ihn in groteskem Maße mißbraucht (indem er z. B. als „Eiweißfalle“ funktioniert). Hingegen kann die Ausschaltung der speziellen Regulationsverbindungen neuraler, hormonaler und immunologischer Art sehr weit führen, nämlich bis zur *Korrelations- und Destinationstauheit* (GRAFFI, 1940) der Tumorzellen. Wir können damit nicht umhin, den mißverständlichen Begriff der Autonomie aufzugreifen.

Sind alle Tumoren autonom? Wenn alle Tumoren Wachstumsexzesse im Sinne der Bildung unbenötigten Gewebes darstellen, so muß dieser Überschußproduktion, die sich über die auslösende Stimulation hinaus verselbständigt, eine Regulationsstörung zugrunde liegen. Das braucht noch nicht Autonomie zu bedeuten, die ja einen Endzustand darstellt. Wir haben gesehen, wie die volle Autonomie über verschiedene Stufen erreicht wird. Wieviel ist davon in den beiden großen Tumorgruppen verwirklicht?

Wir haben oben formuliert, daß die Tumoren aus überschüssigem Gewebe bestehen, das nicht ins Form- und Funktionsgefüge des Organismus integriert wird. Diese Festlegung begegnet keinen Einwänden bei der zweiten Tumorklasse — abgesehen von der Besonderheit, daß einzelne Geschwülste eine Hormonabhängigkeit lange beibehalten können. Anders ist es bei der ersten Klasse. Sie schließt hyperplastische Bildungen ein, die Ausdruck einer funktionellen Anpassung sind. Wir finden sie vor allem in den endokrinen Drüsen und müssen sie korrekterweise als knotige Hyperplasien bezeichnen — es wäre denn, wir wollten den Tumorbegriff tatsächlich auf sie ausdehnen. Konsequenter ist jedoch der Vorschlag von BÜNGELER (1951a, b; BÜNGELER und DONTENWILL (1959), diese Gewächse als *regulierte abhängige Wachstumsstörungen* von den echten Geschwülsten abzugrenzen. BÜNGELER rechnet nun aber zu diesen „Hyperplasien“ nicht nur die sog. Adenome der Epithelkörperchen und der Nebenniere, sondern unter anderem auch Glomustumoren, zahlreiche der im nächsten Kapitel zu behandelnden Tumoren von intermediärer Verhaltensweise, die Neurofibromatose, das multiple Myelom, und es ist klar, daß hier wiederum sehr Verschiedenartiges vereinigt ist. Liegt eine Gemeinsamkeit

in der nicht neoplastischen Natur dieser Wachstumsstörungen? Wir können uns dieser Frage in einem größeren Zusammenhang zuwenden, denn BÜNGELER hat ihre Geltung noch weiter gefaßt.

BÜNGELER schlägt nämlich vor, alle Gewächse, die sich in der ersten der beiden Hauptklassen zusammendrängen, aus dem Tumorbegriff auszuklammern und ebenfalls den regulierten Wachstumsstörungen zuzurechnen. Entscheidend ist das Fehlen oder Vorhandensein der Autonomie: „Der autonome Wachstumscharakter ist das Fundament des Geschwulstbegriffs, der also logischerweise nur noch für die bösartigen Geschwülste reserviert bleiben müßte“ (1951b). Der nicht autonome und damit eben regulierte Wachstumscharakter eines Großteils der gutartigen Tumoren bleibt allerdings hypothetisch, und dies ist denn auch einer der Einwände gegen BÜNGELERS Auffassung. BÜNGELER hat dieses Gegenargument vorweggenommen:

„Daß wir noch nicht bei allen gutartigen Gewächsen wissen, welchen Regulationsstörungen sie ihre Entstehung verdanken, sollte uns veranlassen, nach diesen Korrelationsstörungen zu suchen. Dem Fortschritt wenig förderlich erscheint es uns aber, jede gutartige Geschwulst nur deshalb als ‚autonom‘ zu bezeichnen und sie grundsätzlich mit den bösartigen Geschwülsten in einer gemeinsamen Kategorie unterzubringen, weil uns der Mechanismus ihrer Entstehung noch nicht bekannt ist“ (1959).

Die von uns vorhin gestellte Frage, ob allen Tumoren überhaupt ein einheitliches biologisches Phänomen zugrunde liegt, wird somit von BÜNGELER eindeutig verneint. Regulierte und autonome Wachstumsstörungen sind zwei wesensmäßig verschiedene Vorkommnisse. Hier erhebt sich aber ein weiterer Einwand: Auch die bösartigen Tumoren sind nicht sämtlich autonom in dem einzig vertretbaren Sinne, daß sie von allen bekannten Regulationseinrichtungen des Wirtsorganismus abgeschnitten sind. Wir haben dies vor allem im Hinblick auf die Hormonabhängigkeit, die in sonst eindeutig malignen Tumoren erhalten sein kann, erfahren und auch die damit verbundenen Schwierigkeiten der Begriffsbestimmung erwähnt. Dabei ist die uns bekannte Hormonabhängigkeit sicher das Beispiel einer relativ massiven Regulation, verglichen mit weiteren humoral übermittelten homöostatischen Einflüssen, die wahrscheinlich in Tumoren wirksam bleiben. Wir müssen also festhalten, daß Autonomie weder in gutartigen Tumoren immer fehlt noch in bösartigen Tumoren immer vorhanden ist, oder mit anderen Worten: *Die Tumoren lassen keinen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Lebensgefährdung und Autonomie erkennen.*

Da Autonomie nicht einmal zu den absoluten Voraussetzungen der bösartigen Geschwülste gehört, kann man sich fragen, ob sie überhaupt in die Definition der Tumoren aufgenommen werden soll, wie das fast allgemein üblich ist. Dabei ist wohl zu bedenken, daß sich Autonomie auf die normalen und obligaten Regulationsvorrichtungen des Organismus bezieht und nicht auf einen tumorauslösenden und -erhaltenden Stimulus. Insofern ist WILLIS (1960) beizupflichten, wenn er in seiner Tumordefinition von abnormem Gewebe spricht, dessen Wachstum überschüssig und unkoordiniert ist „and persists in the same excessive manner after cessation of the stimuli which evoked the change“. Und hier hat zweifellos auch BÜNGELER recht mit dem Ausschluß aller auf Grund einer besonderen Stimulation entstandener und *mit dem Aufhören dieser Stimulation wieder verschwindender* Gewächse. Er weist auch auf die Möglichkeit hin, daß solche Hyperplasien als stark proliferierende Zellsysteme durch cancerogene Faktoren besonders leicht in echte und schließlich in bösartige Tumoren umgewandelt werden können. Doch ist dies sicher nicht die einzige Möglichkeit, wie hyperplasiogene Tumoren in eine pathogenetische Sequenz eingefügt sein können. Üblicherweise gehören sie wohl in eine durchlaufende Folge von Progressionen, die keiner intermediären Onkogene mehr bedarf. Überhaupt ist die Tumorprogression, wie wir sie heute sehen, das bewegte Mosaik aus „unit characters“, ein ernsthaftes Argument gegen eine scharfe Umgrenzung von regulierten Wachstumsstörungen (an Stelle der gutartigen Tumoren) einerseits und bösartigen Tumoren andererseits.

Trotz der angedeuteten Einwände verdient BÜNGELERS Vorstoß, der auf eine Revision des Tumorbegriffs abzielt, hohe Anerkennung. Wir müssen uns bewußt sein, daß eine

solche Revision im Grunde genommen unser ständiges Anliegen ist, wobei gerade die Durchsetzung der cellularpathologischen Grundideen mit relationspathologischen Vorstellungen erwünscht ist. In diesem Sinne ist es verständlich, wenn DOERR (1958) BÜNGELERS These ein „Glanzstück theoretischer Medizin“ nennt; sie ist tatsächlich heuristisch wertvoll.

Dennoch müssen wir für die vorliegende Übersicht an einem *Gesamtbereich der Tumoren* festhalten. In ihm sind auf Grund von Eigenschaftsgruppierungen *zwei Hauptklassen* erkennbar: Die erste ist so beschaffen, daß sie nicht zu einer (unmittelbaren) Lebensgefährdung des Wirts führt, während die zweite zwangsläufig eine lebensbedrohende Wirkung entfaltet. Die beiden Hauptklassen sind nicht isoliert, sondern durch Zwischenstufen verbunden. Letztere erscheinen der experimentellen Tumorforschung als lückenlose Abfolge, wie auf einem Fließband präsentiert. Für die klinische Onkologie ist der Eindruck etwas anders, was aber zum Teil durch das Fehlen der Zeitraffung bedingt sein kann. Auf jeden Fall bilden die Zwischenstufen für die praktische Medizin ein erhebliches Problem; ihm ist das nächste Kapitel gewidmet.

IV. Gut- und Bösartigkeit von Tumoren als Gegenstand der klinischen Medizin

Wir haben gesehen, wie in der klinischen Medizin die beiden phänomenologischen Hauptgruppen der Geschwülste als verhältnismäßig stabile Gebilde erscheinen. Die erste ist infolge ihrer Eigenschaftsgruppierung nicht lebensbedrohlich, die zweite ist lebensbedrohlich. Beide müssen uns hier nicht weiter beschäftigen. Doch ist durch diese Aufteilung das praktische Vorgehen noch nicht vollständig bestimmt. Einmal können Tumoren der ersten Klasse durch ihre Lokalisation zu einer Lebensgefährdung führen. Sodann weisen die Tumoren im Zwischenbereich der beiden Hauptgruppen einzelne bzw. unvollständige Merkmale der Bösartigkeit auf, und die Auswirkungen dieser besonderen Eigenschaftsmischung auf den Wirt sind u.U. schwierig zu erkennen und vorauszusehen. Wir müssen deshalb in diesem Kapitel zwei Konstellationen berücksichtigen:

1. Lokalisationsbedingte Lebensbedrohung durch gutartige Tumoren.
2. Zwischenbereich von Gut- und Bösartigkeit: bedingte Gutartigkeit und Halb-bösartigkeit.

1. Lokalisationsbedingte Lebensbedrohung durch gutartige Tumoren

Das verdrängende Wachstum der gutartigen Tumoren verläuft langsam und erlaubt deshalb der Umgebung des tumortragenden Organs eine Anpassung durch Verlagerung und Umgruppierung.

Wenn sich dieser Prozeß in der *Bauchhöhle* abspielt, können auf diese Weise gewaltige Gebilde entstehen. Die größten Tumoren, die zur Beobachtung gelangen, gehören zum Typus des *Cystadenoma pseudomucinosum glandulare* des Eierstocks (Riesencystom, MARTIUS). Bei diesen Tumoren kann schließlich sogar ein Zustand erreicht werden, der zum Tode führt, und insofern läßt sich hier an eine Lebensbedrohung durch die bloße übermäßige Tumorgroße denken (BARTELHEIMER, 1962). Indessen entwickeln die Trägerinnen der Riesencystome eine besondere Art der Kachexie, und auf diese ist im allgemeinen der letale Ausgang zurückzuführen. In anderen Fällen gehen die Patientinnen an einem *Pseudomyxoma peritonei* (Gallertbauch) zugrunde. Dieses Krankheitsbild muß hier besonders erwähnt werden, denn die mit den Pseudomucinmassen in die freie Bauchhöhle gelangten Cystenepithelien bringen durch ihr Haften und Wuchern auf der Peritonealoberfläche eine Lebensbedrohung zustande, die derjenigen durch einen bösartigen Tumor nahekommmt und zu schwierigen diagnostischen und vor allem therapeutischen Situationen führt (KAYSER, 1960).

In der *Brusthöhle* sind gutartige Tumoren an und für sich seltener als in der Bauchhöhle, und ihre Expansion führt naturgemäß früher zu schweren Störungen.

Noch ausgesprochener ist letzteres in der *Schädelhöhle* der Fall. Hier treffen wir deshalb auch diejenigen Geschwülste an, die die lokalisationsbedingte Lebensbedrohung am reinsten demonstrieren. ZÜLCH (1958) drückt dies folgendermaßen aus: „Das Auftreten einer Hirngeschwulst — welcher Art auch immer — bedeutet für den Patienten ohne Übertreibung die Feststellung, daß der Prozeß ohne Operation, oder in seltensten Fällen Bestrahlung, zum Tode führt“. Er unterscheidet sodann die primäre Malignität des Gewebes eines Tumors von der sekundären Malignität, die aus dem Sitz der Geschwulst und ihrem Verhalten zu den Hirnzentren, Liquorbahnen und Hirngefäßen entspringt. Gutartige Tumoren, die infolge ihrer Lokalisation im Gehirn das Leben bedrohen und ohne Operation auch zerstören, sind das *Angioblastom* und *Spongioblastom*. Ihnen stehen als primär bösartige Hirntumoren das *Medulloblastom* und *Glioblastom* gegenüber. Zwischen diesen beiden wohlcharakterisierten Gruppen befinden sich einige Tumortypen von weniger eindeutigen Verhalten. ZÜLCH bezeichnet sie als bedingt gutartige oder semimaligne Tumoren; als solche werden sie uns unten beschäftigen.

Das Wachstum gutartiger Hirntumoren innerhalb der Liquorräume führt zu besonders rasch auftretenden und dramatischen Störungen. Dies gilt sinngemäß auch für die Entwicklung gutartiger Tumoren in den *Lichtungen bzw. Sekret- und Exkretwegen der Abdominal- und Thorakalorgane*, also z. B. in den Gallenwegen und in den Bronchien. Den gutartigen Bronchialtumoren kommt eine besondere praktische Bedeutung zu. Sie beruht einerseits auf der Fülle von Komplikationen, die der Bronchialverschluß zur Folge haben kann (Atelektase, Emphysem, Bronchiektasie, Pneumonie, Absceß), andererseits auf der unter Umständen schwierigen Differentialdiagnose gegenüber dem Bronchuscarcinom. Dies trifft vor allem zu für die eigentlichen *Bronchusadenome*. Obwohl wir es hier mit einer histologisch uneinheitlichen Tumorgruppe zu tun haben, treffen wir bei allen ihren Vertretern mehr oder weniger ausgesprochene Teilmerkmale der Malignität an. Deshalb ist es zweckmäßig, die Bronchusadenome zum Zwischenbereich zu rechnen; sie werden dementsprechend im folgenden Abschnitt behandelt.

Am Schlusse dieser Ausführungen über die lokalisationsbedingte Lebensbedrohung durch gutartige Tumoren ist zu erwähnen, daß es auch, allerdings seltener, eine *funktionsbedingte Lebensbedrohung durch gutartige Tumoren* gibt. Sie beruht auf Funktionsexzessen des im Übermaß vorhandenen und/oder übermäßig aktivierten Tumorgewebes. Am auffälligsten ist dies bei manchen *Adenomen der endokrinen Organe*; die vermehrte Hormonausschüttung kann eine charakteristische und u. U. bedrohliche Symptomatologie produzieren (Hypophyse, Schilddrüse, Inselorgan des Pankreas, Nebennierenmark und -rinde).

2. Zwischenbereich von Gut- und Bösartigkeit: bedingte Gutartigkeit und Halbbösartigkeit

Wir haben in Kapitel I VIRCHOWs Skala der Bösartigkeit kennengelernt, ebenso einige Zwischenstufen, die HANSEMANN aus dieser Stufenfolge herausgegriffen hatte: *lokal bösartige Tumoren* (eindringendes Wachstum ohne Metastasierung) und *bedingt bösartige Tumoren* (eindringendes Wachstum mit nur gelegentlicher Metastasierung). Später begann man, die Geschwülste des Zwischenbereichs als *halbbösartig oder semimaligne* zu bezeichnen (ZOLLINGER, 1946, 1960; RÖSSLE, 1949). Man wollte damit diejenigen Tumoren zusammenfassen, bei denen die Zuteilung zu Gut- und Bösartigkeit, „die reine Schwarz-Weiß-Malerei der Dignität“ (ZOLLINGER, 1960) nicht möglich ist. Als entscheidendes Merkmal der Halbbösartigkeit wurde das *Fehlen der Metastasierung trotz Vorhandenseins von eindringendem Wachstum* erkannt. RÖSSLE versuchte dies damit zu erklären, daß den zugehörigen Tumoren die Destruktivität abginge:

„Es fehlt diesen Geschwülsten des Zwischenbereichs zwischen gut- und bösartigen Tumoren noch das eigentliche Siegel der Malignität: der zell- und gewebserstörende Charakter, das destruierende Wachstum. Seine genaue Unterscheidung vom infiltrativen Wachstum ist nicht neu, aber oft vernachlässigt; sie ist von großer praktischer Bedeutung; solche nur infiltrierende Tumoren sind nicht als ‚halbreif‘, wie es oft geschieht, sondern als halbbösartig oder unvollkommen maligne zu bezeichnen. Sie sind eine Gefahr für den Körperort,

aber keine Gefahr für die anderen Organe; sie erobern die Umgebung und machen, weil ihre letzten Grenzen dem Chirurgen leicht entgehen, gerne Rezidive, aber sie vernichten nicht den Organismus durch die Generalisation, d.h. durch Metastasen.“

Die Auseinanderhaltung von eindringendem und zerstörendem Wachstum ist aber kaum möglich; auch ist die Metastasierung sicher nicht an die destruktive Wachstumskomponente gebunden. Eine befriedigende Erklärung der Dissoziation von Invasivität und Metastasibilität bei semimalignen Tumoren steht uns nicht zur Verfügung.

Im übrigen charakterisiert dieser Merkmalkomplex nicht alle Tumoren im Zwischenbereich. Manche Geschwülste treffen wir in dieser Sphäre an, weil sie die bei der Behandlung der Progression erwählte Tendenz aufweisen, aus dem gutartigen Zustand in den bösartigen überzugehen (und zwar nicht nur ausnahmsweise, aber auch nicht geradezu regelmäßig). ZUPPINGER (1949) nannte diese Geschwülste *bedingt gutartig*.

Bedingt gutartig und halbbösartig ist nicht dasselbe. Doch kann natürlich ein vorher gutartiger Tumor, bei dem die Progression im Gange ist, vorübergehend den Zustand eines halbbösartigen Tumors manifestieren, indem er bereits eindringend wächst, aber noch nicht metastasiert. Wir müssen uns deshalb fragen, *ob es möglich und wünschbar ist, die beiden Verhaltensweisen auseinanderzuhalten.* Die Antwort wird uns weniger Schwierigkeiten bereiten, wenn wir sie erst im Anschluß an eine *Durchsicht der im Zwischenbereich hauptsächlich anzutreffenden Tumortypen* aufgreifen.

RÖSSLE zählte „die meisten Glioblastome des Gehirns, die Mischgeschwülste der Mundregion, die multilokulären, vielkammerigen Geschwülste des Eierstocks und der weiblichen Brustdrüse, sowie die sog. Basaliome der Haut“ zu den halbbösartigen Tumoren. ZOLLINGER nahm zuerst (1946) Basaliom, Adamantinom, Cyldindrom, Carcinoid, Speicheldrüsenmisch tumor, rezidivierendes Fibrom, Riesenzelltumor des Knochens und Sarkoid der Brustdrüse unter die semimalignen Geschwülste auf. Später (1960) setzte sich seine Liste aus Basaliom, Adamantinom, Cyldindrom, Carcinoid, Speicheldrüsenmisch tumor, Desmoid, Bronchusadenom und Basalfibroid zusammen. Inzwischen hatte ZUPPINGER seine klinische Einteilung der Knochentumoren vorgeschlagen und dabei Myxofibrom, Chondrom, Riesenzelltumoren, Chordom und Adamantinom in der Gruppe der bedingt gutartigen Geschwülste zusammengefaßt.

Wir behandeln zuerst die *epithelialen Tumoren*.

Das *Basaliom* kommt in allen Verzeichnissen semimaligner Tumoren vor. Es stellt einen von der Epidermis oder ihren Anhangsgebilden ausgehenden, cytologisch durch basalzellartige Elemente charakterisierten Tumor dar, der eindringend wächst, jedoch nicht metastasiert. Damit verkörpert diese Geschwulst den Begriff der Semimalignität in exemplarischer Weise, und es ist gerechtfertigt, die Zwischenstellung auch durch die Namengebung zu betonen. Im angelsächsischen Schrifttum wird dies meistens nicht durchgeführt, sondern die Reihe der Hauttumoren vom Basalzelltypus unter der Bezeichnung „basal cell epithelioma“ oder „basal cell carcinoma“ zusammengefaßt. Daß diese Tumoren nicht oder nur außerordentlich selten metastasieren, wird jedoch betont (LUND, 1957). Andererseits wird in der deutschen Literatur häufig noch die Unterscheidung von Basaliom und Basalzellcarcinom vorgenommen, wobei letzteres die anaplastische, voll bösartige und damit u.U. auch zur Metastasierung befähigte Form des Basalzelltumors bildet (GOTTRON und NIKOLOWSKI, 1960). Wie weit dies möglich und richtig ist, kann hier nicht diskutiert werden. Der Verständigung am zuträglichsten ist auf jeden Fall die Auffassung v. ALBERTINIS (1955), daß es in der Haut nur *ein* echtes Carcinom, das Pflasterzellcarcinom (Carcinoma spinocellulare), gibt. Damit ist den Basalzelltumoren eine Sonderstellung zugewiesen, die am zweckmäßigsten durch ihre Unterbringung bei den semimalignen Tumoren ausgedrückt wird. Ihr entscheidendes Merkmal ist, wie hier wiederholt werden soll, das Fehlen der Metastasierung. „Das ist eine Regel, die ausnahmslos gilt“ (GREITHER und TRITSCH, 1957). Mitteilungen über metastasierende Basaliome tauchen zwar gelegentlich auf (LATTES und KESSLER, 1951). In allen derartigen Fällen handelt es sich aber offensichtlich um besondere Tumoren, die sinngemäß bei den

Pflasterzellcarcinomen einzuordnen sind. Von den Spielformen der letzteren ist es nach v. ALBERTINI vor allem das Epithelioma pavimenteux métatypique intermédiaire von DARIER, das als metastasierendes Basaliom fehlgedeutet werden kann.

Im Anschluß an die Basaliome sollen hier die weiteren epithelialen Tumoren besprochen werden, nämlich Speicheldrüsenmischtumoren, Cyndrome, Carcinoide sowie die zum größten Teil als Cyndrome und Carcinoide auftretenden Bronchusadenome.

Wir haben bei diesen Drüsentumoren mit folgenden Eigenschaften zu rechnen:

a) die Struktur kann vom Bild des kaum veränderten Drüsenepithels bzw. des Adenoms bis zu dem des eindeutigen Carcinoms reichen;

b) die lokale Ausbreitung kann neben expansivem Charakter in wechselndem Ausmaß invasiv-infiltrativen Charakter besitzen;

c) Metastasenbildung kann vorkommen.

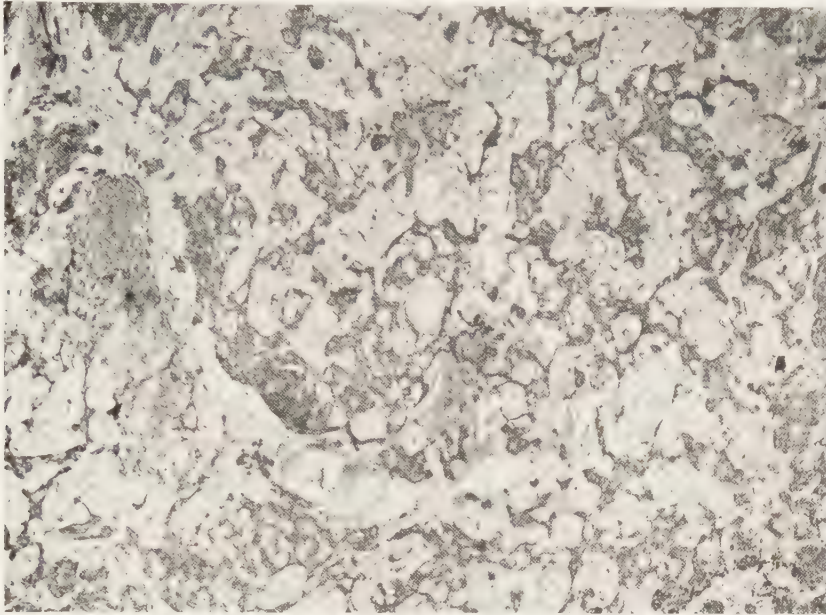
Und zwar sind diese Eigenschaften in unberechenbarer Weise kombiniert, so daß z. B. ein Tumor mit dem Strukturbild eines Adenoms Metastasen bilden kann. Hier ist an das in Kapitel III über das „metastasierende Adenom“ Gesagte zu erinnern. Am häufigsten kommt das invasiv-infiltrative Wachstum mit entsprechender Rezidivneigung, aber ohne Metastasierung vor, und insofern muß die Zuordnung dieser Geschwülste zur Gruppe der semimalignen Tumoren durchaus in Erwägung gezogen werden. Dagegen spricht, daß viele individuelle Vertreter dieser Drüsentumoren während Jahren und Jahrzehnten kaum über das Stadium des Adenoms hinaus gelangen, d. h. genau genommen nicht einmal die Ausgangslage eines semimalignen Tumors erreichen; und daß andere nach ebenso ausgedehntem harmlosem Verlauf plötzlich bösartig werden, d. h. das für die bedingt gutartigen Tumoren vorgesehene Verhalten offenbaren. Die eindeutig registrierten Fälle dieser letzteren Art sind allerdings nicht zahlreich. Zunahme der Bösartigkeit wird bei diesen Drüsentumoren häufig im Zusammenhang mit Rezidiven beobachtet: Rezidive wiederum sind aber ein Ausdruck der Semimalignität (soweit es sich nicht von vornherein um Malignität handelt).

Diese allgemeinen Bemerkungen sollen darauf aufmerksam machen, daß für diese Drüsentumoren die Einordnung im Zwischenbereich von Gut- und Bösartigkeit zwar gerechtfertigt, ja erforderlich, gedanklich aber schwierig durchzuführen ist. Offensichtlich genügt hier das einfache Schema des eindringenden Wachstums ohne Metastasierung nicht. Diese Schwierigkeit wird bei einem Blick auf die einzelnen Tumortypen deutlich erkennbar.

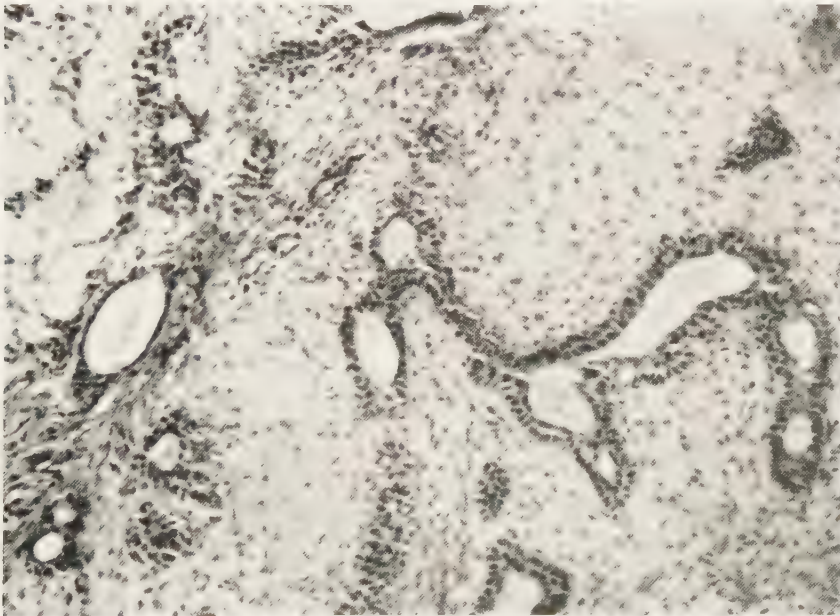
Bei den *Speicheldrüsenmischtumoren* (Abb. 1) weist schon die große Zahl der vorgeschlagenen Benennungen auf die unterschiedliche Beurteilung durch die Pathologen hin. Die hier verwendete Bezeichnung ist die gebräuchlichste. Es ist jedoch WILLIS (1960) zuzustimmen, der für den rein epithelialen Ursprung dieser Geschwülste eintritt und sie „pleomorphic adenomas and adenocarcinomas“ nennt. Im großen Rahmen der epithelialen Ausformungen treffen wir bei den Speicheldrüsenmischtumoren eine Fülle von Strukturbildern nebeneinander und — wenn wiederholte morphologische Analysen über größere Zeitspannen möglich sind — unter Umständen auch nacheinander an. Eindringendes Wachstum kann bei sorgfältiger mikroskopischer Untersuchung in den meisten Fällen gefunden werden. Metastasen sind selten; ihr Auftreten fällt in der Regel mit einer Beschleunigung des Tumorstwachstums zusammen, und gelegentlich läßt sich nachweisen, daß dann die Geschwulst abschnittsweise oder als Ganzes ins Stadium des voll etablierten Carcinoms eingetreten ist.

Dasselbe gilt für das *Cylindrom* (Abb. 2). Unter dieser Bezeichnung wird hier ein Tumor von charakteristischem Bau verstanden, der von den Schleimhautdrüsen der oberen Luft- und Speisewege ausgeht. Cylindromatöse Anteile kommen auch in den Speicheldrüsenmischtumoren und weiteren Geschwülsten vor; es ist deshalb zweckmäßig, mit v. ALBERTINI die einheitlich gebauten Schleimhauttumoren als Cyndrome im eigentlichen Sinne hervorzuheben. Die Cyndrome breiten sich invasiv-infiltrativ aus und

metastasieren ziemlich häufig. HERTIG (1957) stellte in seinem Untersuchungsgut in 23 % Metastasen fest. Und zwar ließ ihr Auftreten keine Abhängigkeit vom histologischen Typus der Primärgeschwulst und ihrer Rezidive erkennen. HERTIG teilte in dieser Hin-



a

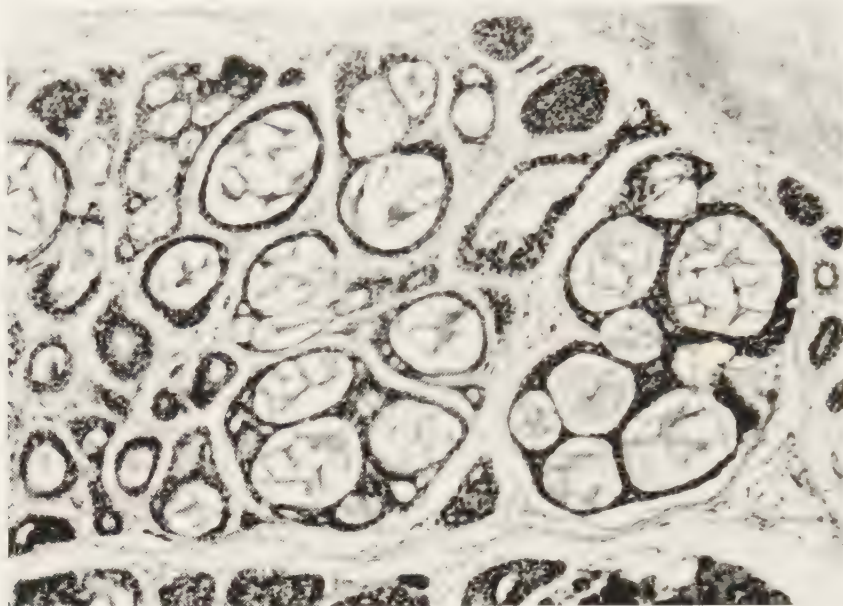


b

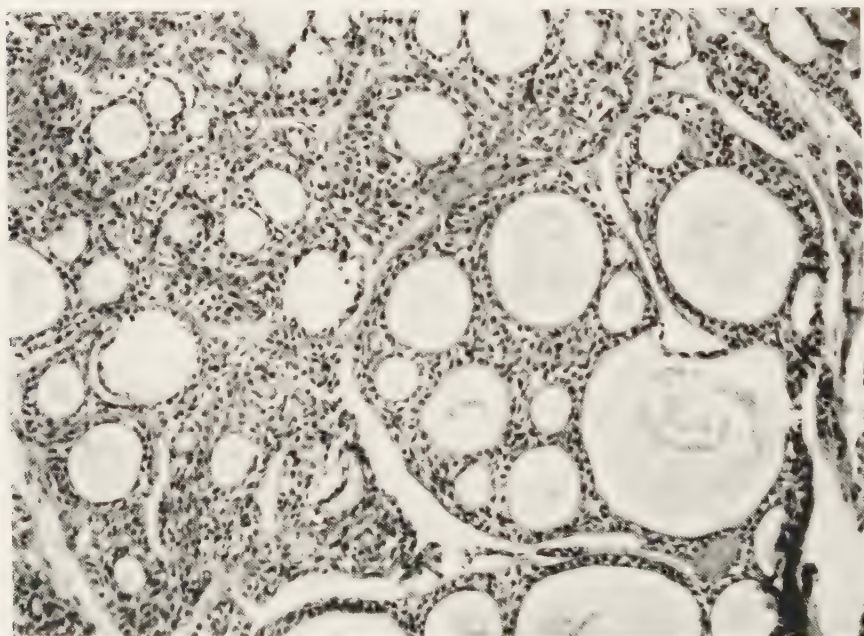
Abb. 1a u. b. Speicheldrüsenmisch tumor, Glandula parotis. a Maßstab 25:1, 23jährig, ♀ (Path. Inst. Zürich, Mb 858/65). b Maßstab 110:1, 17jährig, ♀ (Path. Inst. St. Gallen, MB 6079/37)

sicht die Cylindrome in drei Gruppen ein. Gruppe I wies in allen Manifestationen das typische Cylindrombild auf. Gruppe II zeigte diesen Aspekt noch in den Primärtumoren, während in den Rezidiven bereits die morphologischen Zeichen der Malignität auftraten. Gruppe III besaß diese Bösartigkeit von vornherein. Die Schlußfolgerung lautet, „daß das Cylindrom weitgehend unabhängig von den üblichen morphologischen Kennzeichen der Malignität biologisch einen recht hohen Malignitätsgrad aufweist“.

Teilweise sehr ähnliche Verhältnisse liegen beim *Carcinoid* vor. Dieser Tumor geht von den argentaffinen Zellen aus und kann wie diese Serotonin (5-Hydroxytryptamin) bilden. Zwischen der endokrinen Aktivität, der histologischen Struktur und dem Ver-



a



b

Abb. 2a u. b. Cylindrom. a Rechte Halsseite. Maßstab 110:1, 41jährig, ♀ (Path. Inst. Zürich, MB 4964/65).
b Cylindromatöser Anteil im Mischtumor des Mundbodens. Maßstab 110:1, 60jährig, ♂ (Path. Inst. St. Gallen, MB 3715/35)

halten hinsichtlich Gut- und Bösartigkeit besteht keine eindeutige Beziehung. Eindringendes Wachstum kommt, wenn auch in sehr wechselnder Intensität, allen Carcinoiden zu. Die Metastasierungstendenz ist verschieden und weitgehend von der Lokalisation des Primärtumors abhängig; am kleinsten ist sie bei den Appendix-, am größten bei den Dünndarmcarcinoiden. Dieses unterschiedliche Verhalten ist so ausgesprochen,

daß die Appendixcarcinoide als gutartige, die Dünndarmcarcinoide als bösartige Tumoren bezeichnet wurden. Ein solches Vorgehen erscheint jedoch heute als unzweckmäßig; es ist erforderlich, daß die Zwischenstellung der ganzen Gattung Carcinoid zum Ausdruck gebracht wird. Nicht nur unzweckmäßig, sondern geradezu unmöglich ist der Versuch, auf Grund der histologischen Struktur gut- und bösartige Formen zu unterscheiden; wie bereits angedeutet, können sich nicht metastasierende und metastasierende Carcinoide vollkommen gleichen, wenn auch gelegentlich bei den letzteren eine gewisse Polymorphie des sonst ausgesprochen gleichförmigen Zellbildes auffallen kann (HEDINGER, 1958, 1959).

Hauptlokalisation der Carcinoide ist der Verdauungskanal (Ileum, Appendix, Magen); sie kommen ferner in Gallenwegen und Pankreas und gelegentlich in Teratomen vor. In den letzten Jahren ist es zur Gewißheit geworden, daß es sich bei einem Teil der Bronchusadenome um Carcinoide handelt.

Damit haben wir die beiden Hauptvertreter der Sammelgruppe *Bronchusadenom* kenngelernt, denn es darf als gesichert gelten, daß sich die nicht primär malignen epithelialen Bronchustumoren überwiegend, wenn nicht ausschließlich, aus Cylindromen und Carcinoiden zusammensetzen (HAMPERL, 1937, 1952; FEYRTER, 1959a, b). Die Auffassung, daß in den Bronchien außerdem Geschwülste vom Typus der Speicheldrüsenmischstumoren vorkommen (DELARUE, DEPIERRE und PAILLAS, 1952), hat sich nicht durchgesetzt. Es ist zwar nicht zu bestreiten, daß in den Bronchien Tumoren angetroffen werden, deren Zuordnung schwierig ist; doch stehen ihrer Unterbringung bei den Cylindromen und Carcinoiden wenigstens keine grundsätzlichen Bedenken entgegen.

Die Abgrenzung der uns hier beschäftigenden Tumoren von den Bronchuscarcinomen geht im wesentlichen auf GEIPEL (1931) zurück. Er beschrieb infiltrativ in der Bronchialwand wachsende, aber nicht metastasierende Tumoren und trennte sie als gutartige Basalzellkrebse von den eigentlichen Bronchialkrebsen ab. HAMPERL (1937) führte dann die maßgebende pathomorphologische Analyse dieser Tumorklasse durch und teilte ihre Vertreter unter die Cylindrome und Carcinoide auf. Er betonte, daß sich diese Geschwülste gegenüber der Bronchialwand ebenso infiltrierend und destruierend verhalten wie die Carcinome, ließ aber ihre Einordnung bei den gutartigen Tumoren bestehen. Den Übergang in echte Carcinome hielt er für möglich, wenn auch noch keineswegs für bewiesen. Inzwischen haben sich vielfache Hinweise ergeben, daß solche Übergänge stattfinden (LESCHKE, 1956; KREYBERG, 1959; STRÄULI, 1960); nach dem oben über Cylindrome und Carcinoide Gesagten ist dies auch durchaus zu erwarten. Die Evolution zu voller Bösartigkeit kann sich manifestieren durch formale Anaplasie, invasiv-infiltratives Wachstum über den Bereich der Bronchialschleimhaut hinaus, Metastasierung zuerst in die regionären Lymphknoten, später in entferntere Organe. Im Hinblick auf diese Verhältnisse nahm LESCHKE eine Dreiteilung der Bronchusadenome vor in

1. gutartige Adenome,
2. regionär bösartige Adenome,
3. krebsig entartete Adenome.

Das Hauptkennzeichen der regionär bösartigen Adenome LESCHKES besteht in der Metastasierung bis in die regionären Lymphknoten. Die Prognose dieser mittleren Gruppe stimmt nach LESCHKE mit derjenigen der gutartigen Adenome überein, während den krebsig entarteten Adenomen die Prognose des Bronchialcarcinoms zukommt. Es liegt in der Natur der Sache, daß auch diesem Unterteilungsversuch eine gewisse Willkür anhaftet. Die epithelialen Tumoren der Bronchien gleiten in unberechenbarem Tempo den höheren Graden der Malignität zu, und es ist nur beschränkt möglich, charakteristische Stadien dieses Ablaufs herauszugreifen. Für ihre Typisierung steht, wie auch LESCHKE betont, keinerlei Übereinstimmung von Gewebebild und biologischem Verhalten zur Verfügung. Bemerkenswert ist, daß dieses Gefälle zur Malignität gelegentlich Geschwülste hervorbringt, die morphologisch in Primärtumor und Metastasen die mannigfaltigsten Kombinationen von Carcinoid und kleinzelligem Bronchuscarcinom erkennen lassen

(STRÄULI, 1960). In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß WILLIAMS und AZZOPARDI (1960) bei einem Patienten mit einem kleinzelligen Bronchuscarcinom, bei dem die Sektion kein Intestinalcarcinoid nachweisen ließ, das volle klinische Carcinoid-syndrom feststellten. Hier liegen noch ungelöste histogenetische Probleme, und unsere Vorstellungen von den Verwandtschaftsverhältnissen der epithelialen Bronchustumoren werden früher oder später Revisionen erfahren. Das ändert nichts daran, daß es im gegenwärtigen Zeitpunkt richtig ist, die nicht primär bösartigen epithelialen Bronchustumoren als Cylindrome und Carcinoiden zu deuten. Die Sammelbezeichnung Bronchusadenome ist für diese zwischen Gut- und Bösartigkeit gleitenden Tumoren im Grunde genommen unzweckmäßig; sie ist jedoch eingebürgert und auch durch die Nomenklaturkommission der Unio Internationalis Contra Cancrum sanktioniert (Adenoma bronchiale cylindromatosum und Adenoma bronchiale carcinoides).

Überblicken wir nun die von Drüsenepithelien ausgehenden Tumoren gesamthaft, so erkennen wir bei ihnen in bezug auf Gut- und Bösartigkeit eine gemeinsame Tendenz zu Wandel und Übergang. Sie wird durch den Begriff der *Semimalignität* nur teilweise erfaßt. Zahlreiche Vertreter aller hier behandelten Gruppen sind *aktuell*, d.h. im Zeitpunkt der Untersuchung, in Struktur und Verhalten gutartig, so daß sie vorbehaltlos als Adenome bezeichnet werden können; *potentiell* sind sie bösartig, d.h. die meisten von ihnen würden bei längerem Bestehen volle Malignität erlangen. Längeres Bestehen hat dabei die Größenordnung von Jahren und Jahrzehnten. Dem Zustand dieser Tumoren im Stadium des Adenoms wird der Begriff der *bedingten Gutartigkeit* gerecht. Für individuelle Vertreter der Speicheldrüsenmischstumoren, Cylindrome und Carcinoiden kann eine sorgfältige Verlaufsanalyse u.U. entscheiden, ob sie sich halbbösartig oder bedingt gutartig verhalten haben. Für die Typengruppen und erst recht für die Gesamtheit dieser Drüsentumoren kommt nur die Aussage in Betracht, daß sie die *Halbbösartigkeit und bedingte Gutartigkeit kombiniert* repräsentieren.

Diese Konstellation liegt nicht nur bei epithelialen Tumoren vor. Wir müssen mit ihr auch bei *Tumoren des lymphatischen Systems* rechnen. Hier ist das *großfollikuläre Lymphoblastom* (RÜTTNER und v. ALBERTINI, 1947; v. ALBERTINI und RÜTTNER, 1950; RÜTTNER, 1950) ein gutes Beispiel: Dieser Tumor kann das ganze Spektrum ineinander übergehender Merkmale entfalten — Wandel vom homologen zum anaplastischen Bild, invasiv-infiltratives Wachstum mit entsprechender Rezidivneigung, Metastasierung — und auf diese Weise in ein Retikulosarkom übergehen.

Die *Retikulosen* können hier nur gerade erwähnt werden. Die Proliferationsprozesse des retikuloendothelialen (retikulohistiocytären) Systems sind hinsichtlich der Beteiligung neoplastischer, entzündlicher und metabolischer Komponenten noch nicht befriedigend analysiert. Dementsprechend ist auch die Beurteilung von Gut- und Bösartigkeit dieser Prozesse — sowohl ihrer mehr lokalisierten wie ihrer mehr generalisierten Spielformen — mit Schwierigkeiten verbunden, die im Rahmen der vorliegenden Übersicht nicht bewältigt werden könnten.

Wir wenden uns nun den von *Binde- und Stützgeweben* ausgehenden Tumoren zu.

STOUT (1953) stellte die Geschwülste der Weichteile im Hinblick auf das therapeutische Vorgehen in Gruppen zusammen. Eine Gruppe umfaßt „tumors that are malignant because of infiltrative growth, but do not metastasize“ und enthält neben Myxom, differenziertem Liposarkom und dem aus mesodermalen Melanoblasten aufgebauten Melanosarkom vor allem das Fibrosarkom der Haut. Es ist außerordentlich schwierig, die fibrocytären Tumoren im Hinblick auf ihre Verhaltensweisen zu ordnen, und das Fibrosarkom der Haut ist wohl kaum die einzige Geschwulst von intermediärer Stellung.

Wir kennen bei den fibrocytären Tumoren einerseits unzweifelhaft gutartige Tumoren, die *Fibrome*, andererseits unzweifelhaft bösartige Tumoren, die *Fibrosarkome*. Dazwischen gibt es Geschwülste, deren Zuteilung zur einen oder anderen dieser beiden Formen schwierig oder unmöglich ist. „It is truly impossible to distinguish fibromas from slowly growing fibrosarcomas“ (PACK und ARIEL, 1958). Langsames Wachstum ist nun aber

charakteristisch für die Mehrzahl der Fibrosarkome, und dementsprechend wirkt sich auch die invasiv-infiltrative Ausbreitung nur allmählich aus und erfolgt die Metastasierung erst spät. Nur vereinzelte Fibrosarkome metastasieren frühzeitig in die Lungen; aus dem Strukturbild ist dieses Verhalten jedoch nicht abzulesen. In diesem Zusammenhang ist auf eine wichtige Feststellung von PACK und ARIEL hinzuweisen: "Although fibrosarcomas usually exhibit a rather uniform degree of malignancy throughout the entire tumor, a very malignant nidus may be seen in an otherwise well-differentiated tumor". Das Auftreten höherer Malignitätsgrade innerhalb der Fibrosarkome wird durch solche Beobachtungen bewiesen. Ob aber dasselbe für die ganze Klasse der fibrocytären Tumoren gilt, ist bisher nicht eindeutig bekannt: wir wissen wenig Genaues über Übergänge von Fibromen in Fibrosarkome. Wie soll nun die ganze Klasse beurteilt werden? Es scheint gerechtfertigt, am eindeutig gutartigen Fibrom und am eindeutig bösartigen Fibrosarkom festzuhalten und bei den Zwischenformen von *lokal destruktiven fibrocytären Tumoren* zu sprechen, die als *semimaligne* aufzufassen sind. Praktisch wird es sich dabei meist um Desmoide handeln (s. unten). VON ALBERTINI, der das Vorkommen echter Fibrosarkome bezweifelt, bezeichnet die hier gemeinte Geschwulstform als lokal destruktives zellreiches Fibrom; sie kommt nach ihm am häufigsten im Bewegungsapparat (Muskulatur, Fascien und Skelet) vor, auch das Desmoid der Bauchdecke gehört dazu.

Das *Desmoid* entspricht tatsächlich dem Begriff der Semimalignität in einem Maße, wie wir es bisher nur beim Basaliom kennengelernt haben. Es geht von Fascien und Aponeurosen aus und zwar in engerer Fassung von der Bauchwand, in weiterer Fassung auch von anderen Teilen des Bewegungsapparates. Der Tumor breitet sich invasiv-infiltrativ aus, was besonders in der Muskulatur zum Ausdruck kommt, und rezidiert in hohem Grade. Mit zunehmender Rezidivzahl steigt meist auch die Malignität an. Das Desmoid metastasiert nicht, doch stellte WALKER (1953) — im Gegensatz zu den meisten anderen Autoren — in zwei seiner 16 Fälle den Übergang in volles Fibrosarkom mit Metastasierung fest. In Anbetracht dieser Tatsache teilte WALKER dem Desmoid innerhalb der Reihe der semimalignen Tumoren eine höhere Bösartigkeit als dem Basaliom zu. Die prognostische Situation stellte er demgemäß in folgender Weise dar:

„Wird ein Desmoid bei seinem ersten Auftreten weit im Gesunden (was auch histologisch bestätigt werden muß) entfernt, so ist die Prognose absolut gut. Geschieht dies nicht oder ungenügend, so wird mit größter Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv folgen. Mit ansteigender Rezidivzahl wird die Prognose wegen Gefahr der malignen Entartung zunehmend schlechter.“

Dem Desmoid nicht gleichzustellen ist das sog. *periostale Desmoid*, eine vom Periost ausgehende fibroplastische Proliferation, die — wenn überhaupt zu den Tumoren gehörig — völlig gutartig ist (UEHLINGER, 1957).

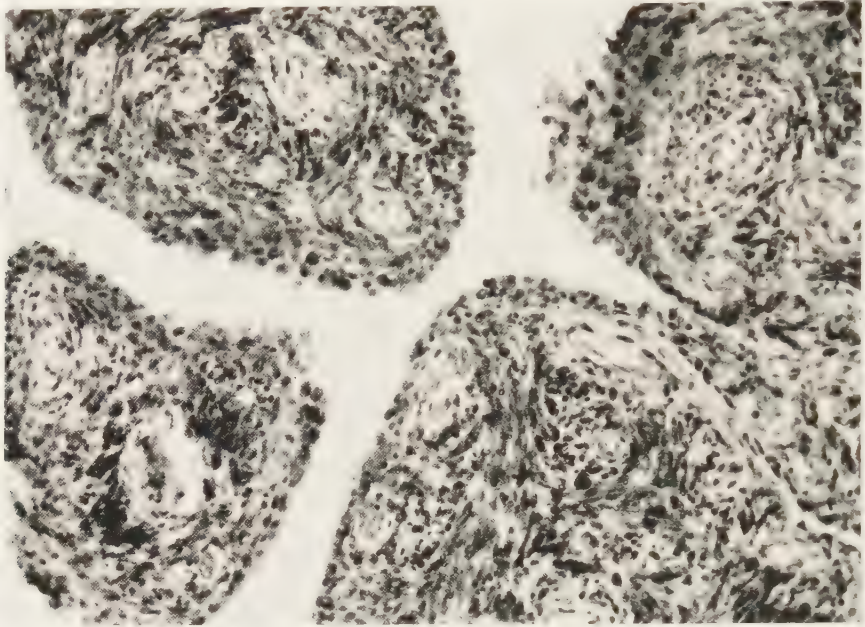
Zur Ergänzung sollen noch zwei besondere bindegewebige Geschwülste angeführt werden:

1. Das bereits erwähnte *Fibrosarkom der Haut* ist eine örtliche Variante der lokal destruktiven fibrocytären Tumoren. Es geht vom Corium aus und entfaltet in der für die semimalignen fibrocytären Geschwülste charakteristischen Weise ein langsames invasiv-infiltratives Wachstum. In der dermatologischen Literatur wird oft eine solitäre Form (Dermatofibrome progressif et récidivant; DARIER, 1924) von dem meist mehrknotigen Dermatofibrosarcoma protuberans (HOFFMAN, 1925), das zudem eine ausgesprochene Tendenz zu exophytischem Wachstum aufweist, abgegrenzt.

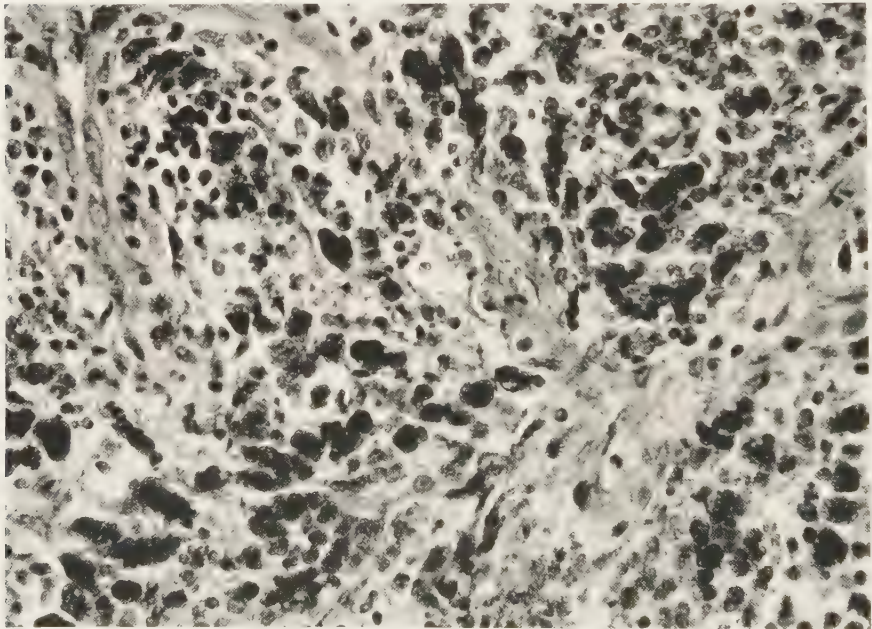
2. Im Gegensatz zum Fibrosarkom der Haut kann das sog. *Basalfibroid*, das ZOLLINGER in seine Liste aufgenommen hatte, nicht als semimaligne anerkannt werden. Der Tumor wird zweckmäßigerweise als *juveniles nasopharyngeales Angiofibrom* bezeichnet. Er tritt ausschließlich bei adoleszenten Männern auf und bildet sich nach Erreichung der vollen Geschlechtsreife häufig spontan zurück. Das Wachstum ist rein expansiv, kann aber trotzdem im Raume des Nasopharynx und seiner Umgebung zu schweren Störungen (Verlegung des Atemweges, Blutungen, Infektion) führen. Auf diese Weise kann ausnahmsweise das zustande kommen, was im ersten Teil dieses Kapitels als *lokalisationsbedingte*

Lebensbedrohung durch gutartige Tumoren beschrieben wurde. STERNBERG (1954) erwähnt zwei Todesfälle durch Komplikationen in seiner Serie von 25 Angiofibromen.

Als besondere Geschwulstart haben wir noch das *Synovialom* (Abb. 3, 4) zu erwähnen. Die Abklärung seiner Stellung ist durch GEILER (1961) erheblich gefördert worden. Anstelle des malignen „Synovioms“, in dem sich früher der ganze Typus konzentrierte, enthält die Zusammenstellung von GEILER gut- und bösartige Tumoren der Synovialis (Gelenkkapseln, Schleimbeutel, Schneisen) sowie Übergangsformen. Histologisch sind alle Synovialome durch die wechselnde Mischung bindegewebiger und pseudo-



a

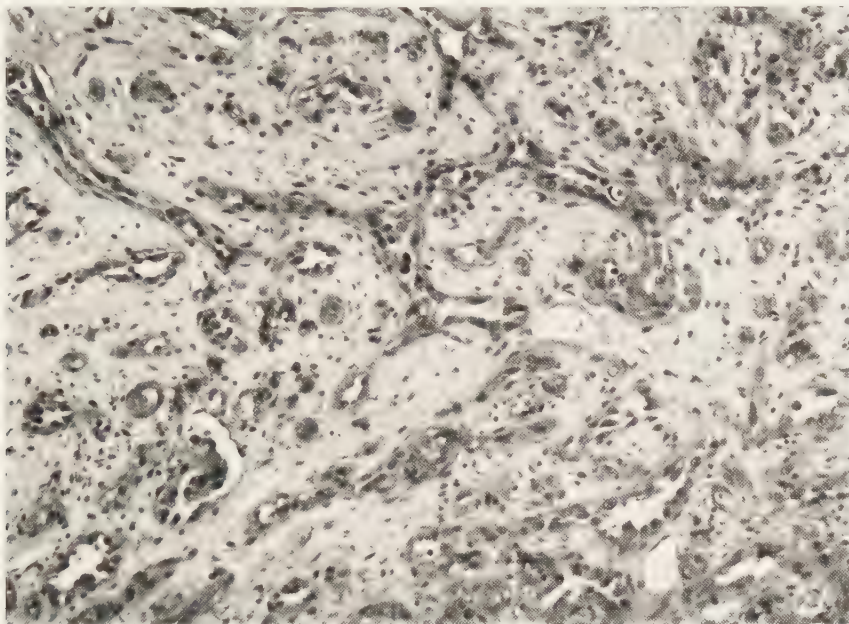


b

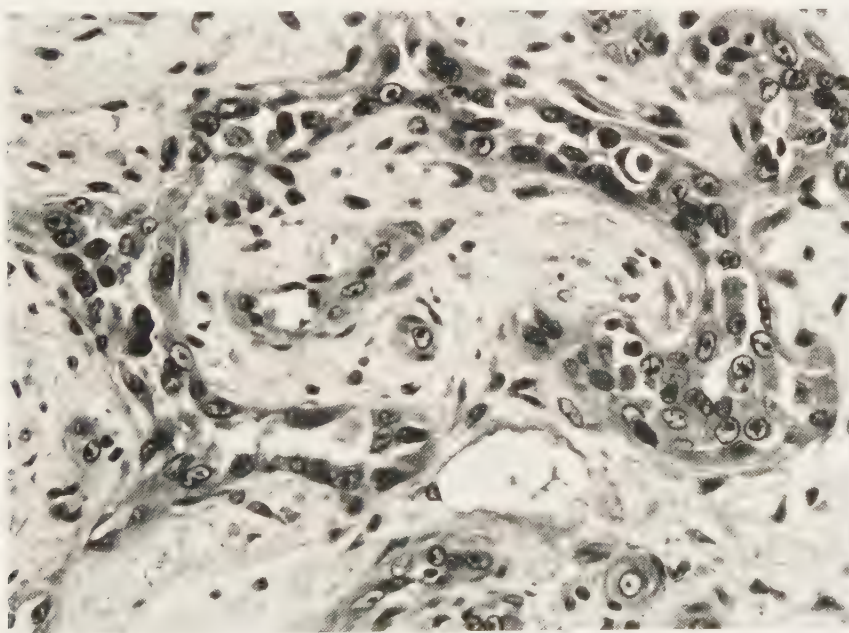
Abb. 3a u. b. Gutartiges Synovialom, Kniegelenk. a Maßstab 100:1, 26jährig, ♂ (Path. Inst. St. Gallen, MB 535/26). b Maßstab 266:1, 45jährig, ♀. Umfangreiche Hämosiderinspeicherung (Path. Inst. St. Gallen, MB 3332/46)

epithelialer Anteile gekennzeichnet; als taxonomisches Merkmal verwendet GEILER sodann das Fehlen oder Vorkommen von Riesenzellen. Auf diese Weise lassen sich vier Untergruppen aufstellen:

1. „gutartiges“ riesenzellfreies Synovialom (Abb. 3a und b),
2. gutartiges Riesenzellsynovialom,
3. bösartiges riesenzellfreies Synovialom (Abb. 4a und b),
4. bösartiges Riesenzellsynovialom.



a



b

Abb. 4a u. b. Bösartiges Synovialom, Oberschenkel. Charakteristisch die Spaltbildungen innerhalb des Tumorgewebes und deren mesothelähnliche Auskleidung durch Tumorzellen. a Maßstab 150:1; b Maßstab 320:1. 33jährig, ♂ (Path. Inst. Zürich, MB 12417/63)

Das gutartige riesenzellfreie Synovialom ist ein seltener Tumor, dessen Dignität von GEILER mit Vorsicht beurteilt wird; trotz der Ausreifung ihrer Strukturelemente zeigt die Geschwulst eine Tendenz zu eindringendem Wachstum, so daß sie als semimaligne bezeichnet werden könnte. Um für diesen Tumor das Attribut gutartig zu vermeiden, schlägt GEILER die Bezeichnung „reifes Synovialom“ vor, womit aber wiederum keine Eindeutigkeit erzielt ist. — Das gutartige Riesenzellsynovialom, ein viel häufigerer Tumor, ist durch seltene Übergangsformen mit invasiv-infiltrativem Wachstum an die bösartigen Synovialome angeschlossen. Die letzteren sind in beiden Spielformen eindeutig bösartige, d.h. metastasierende Geschwülste, wenn auch die Metastasierung meist ausgesprochen spät auftritt, oft erst im Anschluß an therapeutische Maßnahmen. — Für die Gesamtgruppe der Synovialome ist die Unterbringung im Zwischenbereich höchstens mit Vorbehalt gerechtfertigt, denn bei der Mehrzahl handelt es sich entweder um gutartige oder um bösartige Geschwülste.

Im Anschluß an die Bindegewebstumoren sind die *Knochtumoren* zu betrachten. Die Frage der Gut- und Bösartigkeit erweist sich bei einigen Vertretern der Skeletgeschwülste immer wieder als praktisch sehr bedeutsam (ZUPPINGER, 1949; UEHLINGER, 1957, 1959; HELLNER, 1961).

Zuerst soll das *Adamantinom* (*Ameloblastom*) erwähnt werden. Es stellt einen weit überwiegend im Unterkiefer lokalisierten epithelialen Tumor dar, der nach der vorherrschenden Auffassung von Residuen des Schmelzorgans ausgeht. Das Adamantinom gehört damit wohl im topographischen, nicht aber im streng histogenetischen Sinne zu den Knochengeschwülsten (v. ALBERTINI, 1955). Das Wachstum des Adamantinoms ist langsam, aber ausgesprochen invasiv-infiltrativ. Der umgebende Knochen wird zerstört, nach unvollständiger Abtragung des Tumors ist ein Rezidiv mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Metastasierung in cervicale Lymphknoten und Lungen wurde zwar in einigen Fällen beschrieben (vgl. WILLIS, 1960), stellt aber auf jeden Fall eine große Ausnahme dar. Auf Grund dieser Merkmale ist die Einreihung des Adamantinoms bei den semimalignen Tumoren gerechtfertigt.

Dies gilt auch für das sog. *Adamantinom der Tibia*. Seit der ersten Beschreibung dieses Tumors durch FISCHER-WASELS (1913) wurden verschiedenartige Vorstellungen über die Histogenese entwickelt; von ihnen hat zur Zeit die Auffassung von HICKS (1954) und von LEDERER und SINCLAIR (1954), daß es sich um ein *Skeletsynoviom* handelt, am meisten Boden gewonnen. Das Verhalten des Tumors läßt sich gut mit demjenigen eines Synovialoms in Einklang bringen: „Die Geschwulst ist über Jahre als semimaligne zu bewerten, kann aber schlußendlich, wenn nicht radikal eingegriffen wird, über Lymphknoten- und Lungenfernmetastasen zum Tode führen“ (UEHLINGER, 1957).

Die *Tumoren des knorpelbildenden Gewebes* entfalten das schillernde Spektrum der Gut- und Bösartigkeit in besonders auffälliger Weise. Die Darstellungen, die dieses Phänomen in der Literatur gefunden hat, sind vielgestaltig und oft widerspruchsvoll; sie können hier nicht analysiert werden, doch sollen ihre Hauptzüge im Hinblick auf die Praxis nachgezeichnet werden.

Eine bloße Einteilung in Chondrome = gutartige und Chondrosarkome = bösartige Geschwülste wird den Tatsachen nicht gerecht. Die beiden extremen Verhaltenstypen kommen zwar vor; dazwischen liegen jedoch zahlreiche intermediäre Typen, die die Klinik der Knorpeltumoren beherrschen.

Sicher gutartig sind die *epiexostotischen Chondrome*, d.h. die von den Knorpelkappen der Exostosen ausgehenden Geschwülste. Die gesamten aus Knochen- und Knorpelgewebe bestehenden Gebilde von organoide Aufbau werden als *osteocartilaginäre Exostosen* oder *Osteochondrome* bezeichnet; doch ist streng genommen nicht bewiesen, daß sie echte Geschwülste und nicht Skeletmißbildungen darstellen (v. ALBERTINI, 1955; LICHTENSTEIN, 1959). Die solitär auftretenden Osteochondrome müssen wahrscheinlich als formes frustes der hereditären Exostosenkrankheit aufgefaßt werden. Bei diesem

Leiden wird der Übergang einzelner osteocartilaginärer Exostosen in Chondrosarkome gelegentlich beobachtet; das Vorkommen ist jedoch zu selten, um ein aktives Vorgehen gegenüber Osteochondromen schlechthin zu rechtfertigen (HELLNER, 1961).

Bei den eindeutigen Tumoren der knorpelbildenden Matrix haben wir es mit einer Gruppe zu tun, die folgendermaßen aufgeteilt werden kann (UEHLINGER, 1959; ACKERMAN und SPJUT, 1962):

1. chondromyxoides Knochenfibrom,
2. Chondroblastom.
3. Chondrom i.e.S. (Enchondrom).

Das erste ist ein sicher gutartiger Tumor; beim zweiten ist die Gutartigkeit nicht mehr unbestritten; das dritte ist ein Tumor mit einem breiten Überschneidungsbereich zur Malignität.

Im einzelnen ist zu den drei Tumortypen Folgendes zu bemerken:

Das *chondromyxoides Knochenfibrom* wurde von JAFFE und LICHTENSTEIN (1948) abgegrenzt als „distinctive benign tumor likely to be mistaken especially for chondrosarcoma“. Der Tumor tritt hauptsächlich in der distalen Femur- und proximalen Tibia-metaphyse auf und zeigt histologisch einen bunten Wechsel knorpeliger und schleimiger Partien mit zellreichen Abschnitten vorwiegend reticulocytären Charakters; hier sind meist auch zahlreiche Riesenzellen eingefügt. Trotz dieses eher unruhigen Strukturbildes ist der Tumor eindeutig gutartig (UEHLINGER, 1957; LICHTENSTEIN, 1959).

Beim *Chondroblastom* handelt es sich um einen Tumor, der zuerst von CODMAN (1931) als „epiphyseal chondromatous giant cell tumor of the upper end of the humerus“ beschrieben wurde. JAFFE und LICHTENSTEIN (1942) führten die heute übliche Bezeichnung ein. Die Geschwulst wird überwiegend bei männlichen Patienten im zweiten Lebensjahrzehnt angetroffen, und zwar vor allem in der proximalen Humerusmetaphyse, proximalen und distalen Tibiaepiphyse und distalen Femurepiphyse. In einer zellreichen Matrix kommt es fleckweise zur Ausdifferenzierung von hyaliner Grundsubstanz, die nach und nach verkalkt, aber nie verknöchert. Auch hier können reichlich Riesenzellen auftreten. Der Tumor wurde als Einheit auch von GESCHICKTER und COPELAND (1949) hervorgehoben. Die Verfasser gelangten jedoch zum Ergebnis, daß er in gut- und bösartigen Varianten auftritt, deren Unterscheidung auf Grund mikroskopischer Beurteilung möglich ist:

“Biopsy, followed by roentgen therapy, should be the initial procedure in these growths. The section should then be submitted to competent pathologists for final diagnosis. Resection or amputation should not be performed unless the malignant nature of the lesion has been verified.”

LICHTENSTEIN (1959) nahm an, daß es sich bei den bösartigen Varianten von GESCHICKTER und COPELAND um eigentliche Chondrosarkome handelt und hielt an der absoluten Gutartigkeit des Chondroblastoms fest. UEHLINGER (1957) machte auf die einzige Beobachtung eines Übergangs in Chondrosarkom aufmerksam (Fall von HATCHER und CAMPBELL) und deutete sie im Sinne einer durch Röntgenbestrahlung ausgelösten malignen Entartung. Daß derselbe Vorgang spontan ablaufen kann, wurde bisher nicht eindeutig nachgewiesen. Die immer noch andauernden Meinungsverschiedenheiten (vgl. z.B. HELLNER, 1961; SCHILLING, 1962) müssen wohl folgendermaßen geschlichtet werden: Wenn auf Grund der klinischen, röntgenologischen und histologischen Befunde eindeutig ein Chondroblastom im Sinne von JAFFE und LICHTENSTEIN festgestellt werden kann, ist damit die Gutartigkeit des vorliegenden Tumors bewiesen; wenn allerdings die Abgrenzung von einem Chondrom oder Riesenzelltumor der langen Röhrenknochen nicht sicher gelingt, muß die zweifelhafte Prognose dieser letzteren Tumortypen in Rechnung gestellt werden (s. unten).

Chondromyxoidfibrom und Chondroblastom sind nahe verwandte Tumoren, die in vielen Spielformen auftreten können. Das letzte Wort über Richtigkeit und Notwendigkeit ihrer Unterscheidung ist wohl noch nicht gesprochen (DAHLIN, 1956; LICHTENSTEIN,

1959). Verhaltensmäßig stimmen sie auf jeden Fall so weitgehend überein, daß sie einer gemeinsamen therapeutischen Taktik zugänglich sind:

„Grundsätzlich sollte man sich bei diesen Spielarten des Chondroblastoms und des chondromyxoiden Fibroms zunächst auf kleine Eingriffe beschränken, da die Geschwülste in der Regel gutartig oder nur semi-maligne sind, d.h. wohl zum Rezidiv, nicht aber zur Metastasierung neigen“ (UEHLINGER, 1957).

Nun ist noch das eigentliche *Chondrom* zu besprechen (vgl. Abb. 5). Es tritt als Enchondrom im Innern der Knochen auf, und zwar am häufigsten in den Phalangen von Hand und Fuß, ferner in den Hand- und Fußwurzelknochen, in den langen Extremitätenknochen und im Becken. Weitere Lokalisationen kommen vor, sind aber selten.

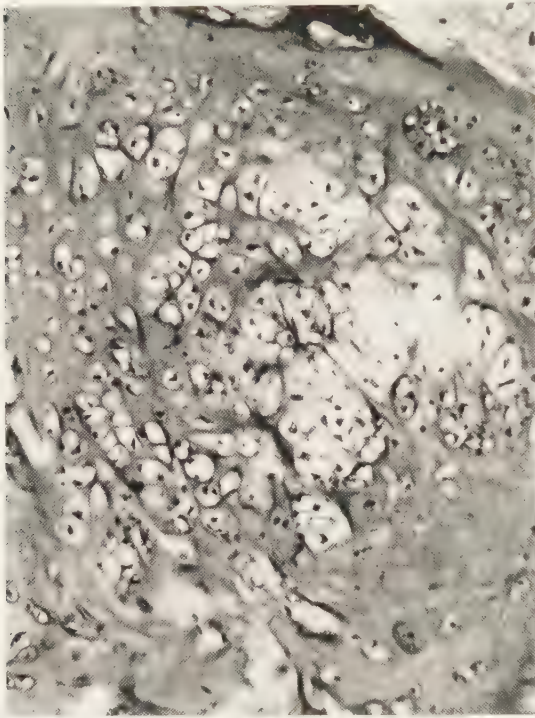


Abb. 5a

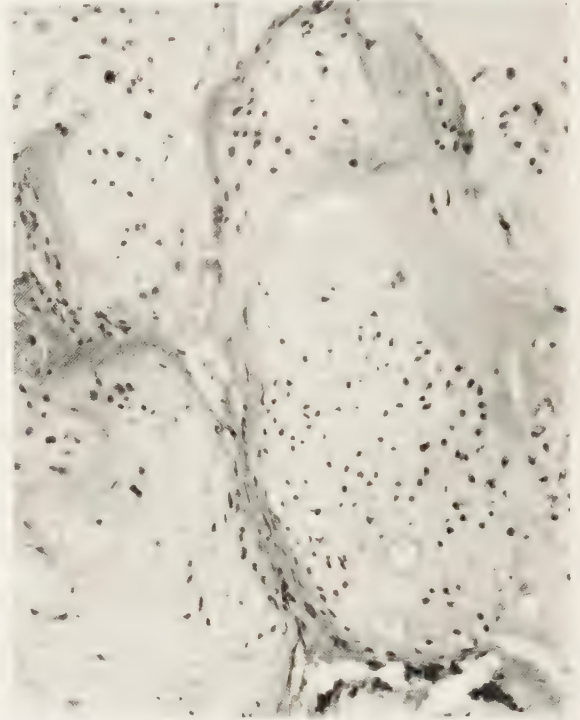


Abb. 5b

Finger- und Zehenchondrome (Abb. 5a) sind typenmäßig stabile Geschwülste und deshalb *gutartig*.

Dagegen weisen die *Chondrome der langen Röhrenknochen und des Beckens* eine ausgesprochene *Neigung zum Übergang in Chondrosarkom* auf (Abb. 5b). Dieser Prozeß zieht sich im allgemeinen lange hin. Er kann beginnen mit einer gewissen cytologischen Unruhe. Nach LICHTENSTEIN (1959) darf eine Knorpelgeschwulst dann nicht mehr als gutartig bezeichnet werden, wenn

1. viele Zellen verklumpte Kerne aufweisen,
2. Zellen mit zwei derartigen Kernen gehäuft auftreten,
3. Riesenzellen mit großen Kernen in Ein- oder Mehrzahl erscheinen.

Die Wachstumsweise kann auch nach Einsetzen dieser Zellveränderungen expansiv bleiben; doch nimmt das Wachstumstempo zu, und nach unvollständigen Eingriffen machen sich Rezidive immer rascher bemerkbar. Man kann dieses Stadium als *proliferierendes Chondrom* (BESSLER, 1953) bezeichnen. Schließlich tritt eindringendes Wachstum hinzu, in wechselndem Ausmaß mit morphologischen Ausprägungen der Anaplasie bis zum vollen Bilde des Sarkoms kombiniert. Aber auch jetzt kann es noch Jahre dauern, bis sich Metastasen bilden; sie beschränken sich beim Chondrosarkom weitgehend auf die Lungen.

Die Enchondrome führen zur Entstehung von *zentralen Chondrosarkomen* (Abb. 5c), während bei der oben erwähnten Entartung von Osteochondromen *periphere Chondrosarkome* auftreten. Diese Unterscheidung ist von praktischer Bedeutung, denn das zentrale Chondrosarkom erfordert die Amputation, während beim peripheren Chondrosarkom die Abtragung an Ort und Stelle erwogen werden kann (LICHTENSTEIN, 1959).

Im Gegensatz zu den Finger- und Zehenchondromen dürfen die Chondrome aller übrigen Lokalisationen sicher nicht als gutartig bezeichnet werden. Andererseits handelt es sich bei ihnen, solange das Proliferationsstadium noch nicht eingesetzt hat, um expansiv wachsende Tumoren ohne morphologische Malignitätszeichen. Diese Charakterisierung kann auch noch bei Rezidiven durchaus zutreffen. Die Unkenntnis der Instabilität

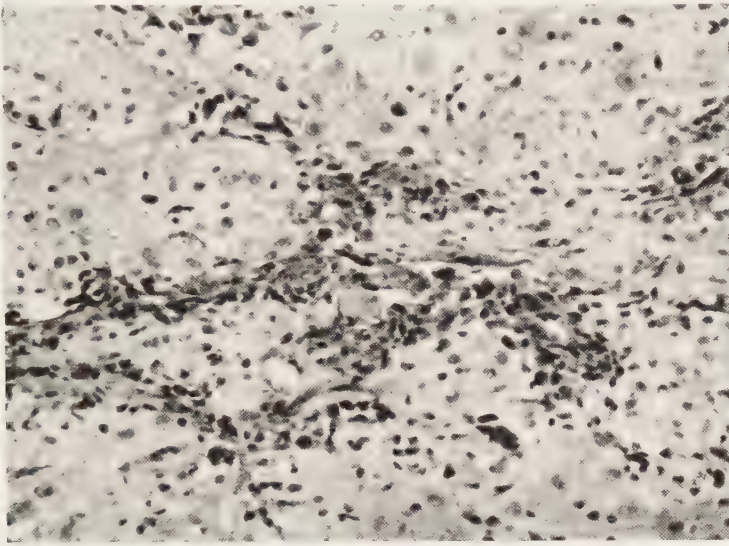


Abb. 5c

Abb. 5a—c. Die praktisch wichtigen Knorpeltumoren. Maßstab einheitlich 110:1. a Enchondrom, Kleinfinger, 28jährig, ♂ (Path. Inst. Zürich, MB 6289/64). b Beckenchondrom, 35jährig, ♂ (Path. Inst. Zürich, MB 7535/60) c Chondrosarkom, Tibia, 15jährig, ♂ (Path. Inst. St. Gallen, MB 2221/52)

dieser Phase ist an vielen verhängnisvollen Fehlbeurteilungen schuld. Die Chondrome können jedoch auch nicht als semimaligne Geschwülste aufgefaßt werden: Die Konstellation des infiltrativen Wachstums bei fehlender Metastasierung wird in einem Stadium erreicht, welches auf Grund der Morphologie, insbesondere der Cytologie, bereits zum Chondrosarkom gezählt werden muß. Dagegen erfüllt die hochgradige Tendenz zum Übergang in den bösartigen Tumor den Begriff der bedingten Gutartigkeit in vollkommener Weise. ZUPPINGER (1949) rechnete deshalb die *Chondrome* zu den *bedingt gutartigen Tumoren*, und viele sind ihm wenn nicht in der Bezeichnung so in der Sache gefolgt. HELLNER (1961) reihte bei den semimaligen Geschwülsten ein: Chondroblastome der Epiphysen langer Röhrenknochen (s. oben), alle Beckenchondrome, Wirbelchondrome. Semimaligne sind aber für ihn „Gewächse, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer malignen Entartung gerechnet werden muß“. ZOLLINGER (1960) nahm das Beckenchondrom wie auch das gleich zu besprechende Osteoklastom nicht in seine Liste der semimaligen Tumoren auf, da er die beiden für bezüglich ihrer Dignität nicht bestimmbare Tumoren hält.

Zusammenfassend kann über die *Knorpeltumoren* Folgendes festgehalten werden: Eindeutig gutartig sind das Chondromyxoidfibrom und das Finger- und Zehenchondrom, eindeutig bösartig ist das Chondrosarkom. Letzteres geht selten als peripheres Chondrosarkom aus einer osteocartilaginären Exostose (Osteochondrom), häufig als zentrales Chondrosarkom aus einem Enchondrom der langen Röhrenknochen und des Beckens hervor. Wegen des häufigen Übergangs in Chondrosarkom muß das Enchondrom der

langen Röhrenknochen und des Beckens als bedingt gutartiger Tumor aufgefaßt werden. Vom Enchondrom der langen Röhrenknochen wird als besonderer Tumortyp das (benigne) Chondroblastom abgegrenzt; falls sich seine Sonderstellung bestätigt, liegt damit ein gutartiger Knorpeltumor der langen Röhrenknochen vor.

Nach den Knorpelgeschwülsten müssen die *Riesenzelltumoren* behandelt werden. Riesenzellen kommen in verschiedenen Geschwulsttypen des Skelets vor, bilden aber nie das pathognomonische morphologische Merkmal und sind deshalb als Einteilungsprinzip unbrauchbar. Die schlecht definierte Sammelgruppe der riesenzellhaltigen Geschwülste, die ursprünglich sogar die sog. braunen Tumoren des Hyperparathyreoidismus einschloß, wurde nach und nach in bestimmte Einheiten aufgeteilt. Der wichtigste Schritt war die Abgrenzung des eigentlichen Riesenzelltumors des Knochens durch JAFFE, LICHTENSTEIN und PORTIS (1940). Die Stellung dieses Typus wurde durch die nachfolgende Charakterisierung weiterer Einheiten, wie des oben besprochenen Chondromyxoidfibroms und benignen Chondroblastoms, ferner des nicht ossifizierenden Knochenfibroms und der aneurysmatischen Knochenzyste, bestätigt und gefestigt.

Der Riesenzelltumor des Knochens stellt eine vorwiegend solide Geschwulst dar, die morphologisch durch ein dichtes Netzwerk von Zellen zweierlei Formats gekennzeichnet ist: kleine spindelförmige oder ovoide Elemente einerseits, vielkernige Riesenzellen andererseits. Diese Zellen entstammen dem Stützgewebe des Skelets, und vieles spricht dafür, daß sie zum System der Osteoblasten—Osteoklasten gehören. Dementsprechend führte STEWART (1922) für den Riesenzelltumor die Bezeichnung *Osteoklastom* ein. Dieser Name hat sich weitgehend, aber nicht vollständig durchgesetzt; das Für und Wider wird von WILLIS (1960) vorzüglich auseinandergesetzt.

Die Riesenzelltumoren treten überwiegend in den Altersklassen von 20—40 Jahren auf und befallen die Enden der Röhrenknochen, vor allem das distale Ende des Femur, proximale Ende der Tibia und distale Ende des Radius, seltener weitere Knochen. Die Wachstumsweise ist bei der Mehrzahl der Riesenzelltumoren expansiv, wobei das Periost im allgemeinen die Grenze darstellt. Rezidive sind jedoch auch bei derartigen Tumoren nach unvollständiger Entfernung häufig. Eine Minderzahl wächst eindringend, indem sie das Periost durchstößt und in die Muskulatur einbricht. Ein Teil dieser Tumoren metastasiert lymphogen und hämatogen. Über die Häufigkeit dieses unterschiedlichen Verhaltens gibt es eine öfters zitierte Schätzung von LICHTENSTEIN (1959):

“Given a sizable group of proved giant-cell tumors, approximately one-half are likely to have a favorable outcome if properly treated by whatever method, approximately one-third are likely to prove more aggressive and recur after treatment (and a considerable proportion of these may eventually come to amputation), while the remaining 15 per cent more or less will be frankly malignant and prone to metastasize to the lungs.”

Hier erhebt sich die Frage, ob dem gut- oder bösartigen Verlauf stabile Tumorvarianten entsprechen, oder ob ein Übergang von gutartigen in bösartige Formen stattfindet. Eine definitive Antwort kann nicht gegeben werden. Es besteht jedoch guter Grund zur Annahme, daß im großen und ganzen individuelle Riesenzelltumoren von einer mehr gutartigen zu einer mehr bösartigen Verhaltensweise übergehen. Daneben gibt es zweifellos Typen, die vom ersten Zeitpunkt ihrer klinischen bzw. histologischen Erfassung an bösartig sind. In derartigen Fällen entzieht sich möglicherweise das gutartige Stadium der Aufmerksamkeit, besonders da auch das Tempo des Übergangs in die volle Malignität sehr verschieden sein kann. Die Existenz primär bösartiger Typen kann jedoch durch diese Überlegung nicht in Abrede gestellt werden. “This malignant behaviour does not presuppose supervening sarcoma in a benign tumour, but is a property of certain members of the class *ab initio*” (WILLIS, 1960).

Ein Problem für sich, das hier nicht diskutiert werden soll, ist die Umwandlung eines gutartigen Riesenzelltumors in eine bösartige Geschwulst durch die Röntgenbestrahlung. Abgesehen von den großen Schwierigkeiten, die sich der morphologischen Bearbeitung dieser Frage entgegenstellen, ist die Entscheidung zwischen Transformation eines vorhandenen und Entstehung eines neuen Tumors oft kaum zu treffen (SCHÜRCH und

UEHLINGER, 1944; CAHAN, WOODARD, HIGINBOTHAM, STEWART und COLEY, 1948; ZUPPINGER, 1949; HOHL, 1950; SISSONS, 1958).

Für die Praxis ist es von großer Bedeutung, ob der Zug eines Riesenzelltumors zur Bösartigkeit schon in einem frühen Stadium morphologisch erkannt werden kann. Der grundsätzlichen Bejahung steht entgegen, daß in Metastasen von Riesenzelltumoren manchmal keine eindeutigen histologischen Kennzeichen der Malignität auffindbar sind. Dennoch unternahmen JAFFE, LICHTENSTEIN und PORTIS den Versuch eines *Grading* von Riesenzelltumoren. Er beruht auf den cytologischen Merkmalen der kleinen Zellen, nicht der Riesenzellen; je nach dem Vorhandensein geringer, mäßiger oder ausgesprochener Atypien dieser Elemente werden die Grade I—III angenommen. Die drei Grade entsprechen im wesentlichen den drei Verhaltensgruppen im obigen Zitat von LICHTENSTEIN. Die allgemeinen Einwände, die gegen jede Art von *Grading* vorgebracht werden können, sind in Kapitel III besprochen. Doch haben für die Riesenzelltumoren die Untersuchungen von MURPHY und ACKERMAN (1956) die Brauchbarkeit des vorgeschlagenen *Grading* bestätigt.

Die Riesenzelltumoren demonstrieren die Probleme, die mit einer zwischen Gut- und Bösartigkeit gleitenden Geschwulstklasse zusammenhängen, in ähnlich nachdrücklicher Weise wie die oben besprochenen Drüsenumoren, insbesondere die Bronchusadenome. Wie diese, können sie mit den isolierten Begriffen der Semimalignität und bedingten Gutartigkeit nicht voll erfaßt werden. Wir müssen deshalb abschließend feststellen, daß die *Riesenzelltumoren* die *Semimalignität und bedingte Gutartigkeit kombiniert* zum Ausdruck bringen.

Wir haben nun diejenigen Tumorarten, deren Stellung zwischen Gut- und Bösartigkeit von praktischer Bedeutung ist, behandelt. Der Vollständigkeit halber bleiben einige seltene Geschwülste zu besprechen, die im Zusammenhang mit Halbbösartigkeit bzw. bedingter Gutartigkeit erwähnt zu werden pflegen.

Hierzu zählen die sog. *Myxome*. Es handelt sich um bindegewebige Tumoren, die durch die Gegenwart von intercellulärer schleimiger Substanz (Mucoid) gekennzeichnet sind. Die sog. Gallertkrebse, d.h. epitheliale Tumoren mit Produktion und intra- und intercellulärer Ablagerung von Schleim (Mucin), gehören nicht in diese Klasse. Die Fähigkeit der Mucoidbildung kommt dem gesamten Mesenchym zu; eine spezifische Bildungszelle gibt es nicht, und deshalb bezweifeln manche Autoren die Existenz eines echten Schleimtumors oder Myxoms (WILLIS, 1960). Ohne Zweifel kann in vielen bindegewebigen Tumoren, wie Fibromen, Neurilemmomen, Chondromen, Lipomen, die Mucoidproduktion abschnittsweise wieder zum Vorschein kommen. Wir können in solchen Fällen von Fibromen etc. mit Mucoidbildung sprechen; ein zwingender Grund zu nomenklatorischen Kombinationen, wie Fibromyxom etc., besteht jedoch nicht. Ohnehin ist meistens nicht geklärt, ob wirklich aktive Zelleistungen vorliegen und nicht Degenerationserscheinungen („mucoide Degeneration“). Verhaltensmäßig bedingt die Myxom-Komponente meist keine Veränderung (die Gallertkrebse sind in dieser Hinsicht anders zu beurteilen).

So liegen die Dinge bei den üblicherweise als Myxome bezeichneten Geschwülsten. Es ist jedoch MASSON (1956) beizupflichten, daß es auch ein reines Myxom im Sinne eines Mesenchymoms gibt. Der Tumor ist auf jeden Fall sehr selten. Er kommt vorwiegend in der Unterhaut und in der Muskulatur vor und kann invasiv-infiltrativ wachsen, wobei er nach MASSON die mucoide Zwischensubstanz für ein buchstäblich flüssiges Eindringen in die Umgebung verwendet. Die Beurteilung des Verhaltens dieser reinen Myxome ist die folgende:

“Ils se comportent les uns comme des tumeurs bénignes à évolution locale, les autres comme des tumeurs infiltrantes à malignité atténuée. Ils récidivent sur place, mais ne semblent pas donner de métastases.”

Die Einordnung der reinen Myxome bei den semimalignen Tumoren ist damit gegeben.

Ferner ist hier das *Chordom* anzuführen. Der von Residuen der Chorda ausgehende Tumor tritt am oberen und unteren Ende des Achsenskelets in Erscheinung. Er wächst ausgesprochen eindringend und führt damit früher oder später unweigerlich zu einer

therapeutisch schwer beeinflussbaren Lebensbedrohung. Metastasierung kann in einzelnen Fällen hinzutreten. Aus diesen Gründen erscheint es zweckmäßig, das Chordom bei den bösartigen Tumoren unterzubringen.

Es gibt eine Reihe weiterer seltenen Geschwülste, bei denen die Frage der Gut- und Bösartigkeit offen ist, weil vorläufig noch keine genügenden Erfahrungen über ihren Verlauf zur Verfügung stehen. Von ihrer Aufzählung kann deshalb abgesehen werden.

Dagegen ist zum Schluß noch einmal auf die *Hirntumoren* zurückzukommen. Im ersten Teil dieses Kapitels wurde erwähnt, daß sämtliche Hirntumoren eine lokalisationsbedingte Lebensbedrohung zur Folge haben, daß aber daneben ein Teil von ihnen (Medulloblastome und Glioblastome) zudem eine primäre Malignität des Gewebes besitzt, die einem andern Teil (Angioblastomen und Spongioblastomen) nicht zukommt. Zwischen diesen beiden biologischen Typen reiht ZÜLCH eine Anzahl von Geschwülsten als semimaligne oder bedingt gutartig ein. Es sind dies (ZÜLCH, 1956, 1958): *Umschriebene, faserbildende Astrocytome; Oligodendrogliome; Ependymome; Plexuspapillome; Pinealome und Gangliocytoye*. Bei diesen Tumoren kann, im Gegensatz zu den Angio- und Spongioblastomen, auch bei zweckmäßigster Behandlung nicht sicher mit Dauerheilung gerechnet werden; sie führen aber auch nicht unweigerlich zum Tode, wie die Medullo- und Glioblastome. Die Zwischenstellung kommt zum Ausdruck durch die Neigung zu Rezidiven, die Gefahr von Abrißmetastasen (Plexuspapillome), schließlich auch durch die Umwandlung in rein bösartige Formen. So kann das Astrocytom in fließendem Übergang durch Stadien, die ZÜLCH im „Astrocytom mit maligner Entartung“ zusammenfaßt, zum Glioblastom werden. An und für sich können also diese Hirntumoren tatsächlich zu den Geschwülsten mit zugleich semimaligner und bedingt gutartiger Verhaltensweise gezählt werden. Das praktische Bedürfnis nach diesem Vorgehen ist jedoch gering. Durch ihre hochgradige, ja absolute lokalisationsbedingte Lebensgefährlichkeit bilden die Hirntumoren ohnehin eine Sonderklasse. Ihre Unterteilung in gutartige, bedingt gutartige bzw. halbbösartige und bösartige Typen ist zwar für die Zusammenarbeit von Neurochirurgen und Pathologen von Bedeutung; dagegen weist die spezielle prognostische und therapeutische Beurteilung, wie sie die Gesamtklasse der Hirngeschwülste erfordert, den intermediären Typen eine wesentlich geringere Rolle als im übrigen Organismus zu.

Wenn wir uns nun einen *Überblick* über die Geschwülste des Zwischenbereichs verschaffen wollen, so geschieht dies am besten in Form der nachfolgenden Liste.

Tumoren des Zwischenbereichs von Gut- und Bösartigkeit

1. *Halbbösartige (semimaligne) Tumoren*

Charakterisierung: eindringendes Wachstum mit hoher Rezidivneigung; keine Metastasierung

Basaliom

Lokal destruktive fibrocytäre Tumoren

Hauptvertreter: Desmoid

Adamantinom (Ameloblastom, Skeletsynoviom)

2. *Bedingt gutartige Tumoren*

Charakterisierung: anfangs und oft lange Zeit expansives Wachstum; häufig allmählicher Übergang in volle Bösartigkeit

Chondrom (Enchondrom) mit Ausnahme der Finger- und Zehenchondrome

3. *Kombinationsklasse*

Charakterisierung: Verlauf gemäß 1. oder 2. oder kombiniert

Speicheldrüsenmischtumoren

Cylindrom

Carcinoid

Bronchusadenome (= Cylindrome und Carcinoide)

Riesenzelltumor (Osteoklastom)

(Synovialome)

Mit Hilfe dieser Liste soll nun die eingangs gestellte Frage nach der *Zweckmäßigkeit und Notwendigkeit einer Unterscheidung von halbbösartigen und bedingt gutartigen Tumoren* aufgegriffen werden.

Es gibt Gründe dafür und dagegen.

Dafür spricht, daß es die morphologische Diagnostik bei semimalignen und bedingt gutartigen Geschwülsten mit zwei verschiedenen Typen zu tun hat. Die Entscheidung über Gut- und Bösartigkeit eines Tumors muß vom Pathologen und Kliniker gemeinsam getroffen werden; die Basis dieser Deutung und Vereinbarung bildet aber nach wie vor die histopathologische Diagnose. Im Rahmen der klassischen histo- und cytopathologischen Leitzeichen für die Dignitätsbestimmung von Tumoren kommt dem eindringenden Wachstum eine Schlüsselstellung zu. Es ist vorhanden bei typischen Vertretern der semimalignen Tumoren, fehlt dagegen bei typischen Vertretern der bedingt gutartigen Tumoren. Der deskriptive Befund ist also bei den beiden Geschwülsten verschieden.

Nun zeigen aber die Tumoren des Zwischenbereichs besonders nachdrücklich, was im Grunde genommen für alle Geschwülste gilt: Die morphologische Diagnose kann nur das Fundament einer pathologisch-klinischen Analyse bilden, in deren Verlauf die Verhaltensweise eines Tumors erfaßt werden muß. Bei den semimalignen und bedingt gutartigen Tumoren leistet der Pathologe von vornherein einen Beitrag zu dieser Diskussion, indem er den Momentanbefund seiner deskriptiven Diagnose durch eine prognostische Beurteilung ergänzt. So stellt er im einen Fall zwar die morphologische Diagnose eines Tumors mit eindringendem Wachstum, macht aber den Kliniker darauf aufmerksam, daß erfahrungsgemäß keine Metastasierung zu erwarten ist; umgekehrt diagnostiziert er im anderen Fall einen gutartigen Tumor, fügt aber hinzu, daß erfahrungsgemäß mit einem Übergang in volle Bösartigkeit zu rechnen ist.

Gegen die Zweckmäßigkeit und Notwendigkeit der Unterscheidung semimaligner und bedingt gutartiger Tumoren spricht einmal die Existenz der Kombinationsklasse. Bei praktisch so wichtigen Geschwülsten wie den Speicheldrüsenmischtumoren und Bronchusadenomen versagt die Aufteilung in die beiden Verhaltensgruppen. Einzelfälle, die in typischer Weise semimaligne oder bedingt gutartig verlaufen, ändern an dieser Feststellung nichts. Hier ist vom theoretischen Standpunkt aus zu bemerken, daß die Kombinationsklasse letzten Endes nur eine allen Geschwülsten immanente Eigenart zum Ausdruck bringt, nämlich die Unbestimmtheit in bezug auf Gut- und Bösartigkeit. Indessen geht es an dieser Stelle um praktische Dinge. Und in dieser Hinsicht muß zugegeben werden, daß die Unterscheidung von semimalignen und bedingt gutartigen Tumoren beim gegenwärtigen Stande der Therapie keine wesentlichen Folgen hat.

Eine Erörterung der *Therapie* geht über die Kompetenz des vorliegenden Beitrages hinaus. Es sind lediglich einige Hinweise am Platze. Die Behandlung der Geschwülste des Zwischenbereichs ist chirurgisch und/oder radiologisch. Für semimaligne wie für bedingt gutartige Tumoren gilt gleichermaßen die Vorschrift, daß eine *vollständige Entfernung bzw. Zerstörung des Tumors* angestrebt werden muß. Maßnahmen, die dies nicht gewährleisten, z. B. die Curettage bei Skeletgeschwülsten, sind unzulässig. Ferner muß nach durchgeführter Therapie eine Überwachung der Patienten vorgekehrt werden, wie sie bei den bösartigen Geschwülsten üblich ist.

Die Hervorhebung und Zusammenfassung der Tumorgruppen des Zwischenbereichs erfolgt aus den *Bedürfnissen der Praxis* heraus. Deshalb *ist es angezeigt, eine einheitliche Bezeichnung für diese Geschwülste zu wählen*. Doch sollte keine der beiden vorhandenen Benennungen verwendet werden, denn die Begriffe Semimalignität und bedingte Gutartigkeit müssen zur Verfügung stehen für die Charakterisierung der beiden durch sie definierten Verhaltensweisen, so weit dies eben durchführbar ist. Die beiden Begriffe sollten auch nicht gleichsinnig und wechselweise gebraucht werden, denn sie bezeichnen verschiedene Dinge. Sie könnten höchstens dann als Synonyme eingesetzt werden, wenn die Morphologie aus der Beurteilung ausgeschaltet würde; daran ist aber nicht zu denken.

Es kann nicht Aufgabe dieser Übersicht sein, neue Namengebungen vorzuschlagen. Deshalb soll als Abschluß dieses Kapitels lediglich eine umschreibende Bezeichnung eingeführt werden: Die Tumoren, die sich zwischen Gut- und Bösartigkeit unterwegs befinden, können zusammengefaßt werden in einer *verhaltensmäßigen Übergangsgruppe*. In diese Gruppe gehören somit die *semimalignen und bedingt gutartigen Tumoren sowie diejenigen Geschwülste, bei denen Semimalignität und bedingte Gutartigkeit kombiniert auftreten*.

V. Abschluß

Zum Schluß müssen wir uns überlegen, wie weit die Gesichtsfelder von praktischer und theoretischer Onkologie in Deckung gebracht werden können (vgl. III/4).

Das Bedürfnis der *praktischen Onkologie* nach einer Unterscheidung von gut- und bösartigen Tumoren ist nicht aus der Welt zu schaffen. Es ist Ausdruck einer uralten ärztlichen Empirie. Die erste Frage des Arztes, der mit einem Tumor zu tun hat, gilt der Gut- oder Bösartigkeit — dies ist eine tief verwurzelte professionelle Reaktion. Gesamthaft betrachtet, ist die Bedeutung der beiden Ausdrücke klar: Was das Leben nicht bedroht, ist gutartig; was das Leben gefährdet und schließlich zerstört, ist bösartig. Im Einzelfall muß die Zuteilung vollzogen werden können, bevor Fehlen bzw. Vorhandensein der Lebensgefährdung klinisch erkennbar ist. Dafür steht ausschließlich die deskriptive Pathologie zur Verfügung. Sie trifft ihre Entscheidungen auf Grund bestimmter Kriterien, die seit einem runden Jahrhundert verwendet werden: Anaplasie, eindringendes Wachstum, Metastasierung — neue Hilfen sind nicht dazugekommen. Ein Großteil der Geschwülste wird mit diesem alten Verfahren prospektiv (prognostisch) richtig erfaßt. Eine lückenlose Übereinstimmung von Verhalten und Struktur ist jedoch nicht erreichbar. Deshalb ist eine Zwischenstufe notwendig: Neben gutartigen und bösartigen Tumoren gibt es solche, die mit den Strukturmerkmalen nicht eindeutig charakterisiert werden können und in dieser Übersicht als Tumoren der verhaltensmäßigen Übergangsgruppe bezeichnet worden sind.

So weit das Anliegen der Praxis.

Für die *theoretische Onkologie* sind die Geschwülste der verhaltensmäßigen Übergangsgruppe die typischen Tumoren, oder anders ausgedrückt: Alle Tumoren befinden sich verhaltensmäßig im Übergang. Eine Einteilung in gut definierte Klassen ist deshalb nicht möglich, und die Schwierigkeiten der praktischen (= klinisch-pathologischen) Gliederung sind ohne weiteres verständlich. Die Grundlagenforschung wird deshalb die am Anfang von Kapitel II gestellte Frage, ob die uralte Einteilung der Geschwülste in gut- und bösartige wissenschaftlich durchgeführt werden könne, mit Nein beantworten. Was macht für die theoretische Onkologie die Einheitlichkeit der Tumoren aus? Offensichtlich die jedem neoplastischen Wachstumsexzeß innewohnende Entwicklungstendenz, die auf eine stärkere Unabhängigkeit von der Homöoplasie des Wirtsorganismus abzielt. Der Wirt wirkt dieser Tendenz entgegen, und aus diesem Antagonismus gehen die Manifestationen hervor, die wir im Begriff der Progression zusammenfassen. Dazu gehören die verschiedenen Ausdrucksformen der Malignität (in Anbetracht ihres Gleitens ist es unzweckmäßig, sie als Stufen zu benennen). Eine festgelegte Entwicklungsbahn gibt es für das Phänomen Tumor nicht. Immer liegt ihm jedoch eine Zellproliferation zugrunde; diese muß analysiert werden im Hinblick auf die Qualität der proliferierenden Zellen und auf den Zeitfaktor. Dazu folgende Bemerkungen:

a) Bei den in den Wachstumsexzeß gelangten Zellen kann die beschleunigte Teilung den einzigen Unterschied gegenüber den teilungsfähigen Elementen des Ausgangsgewebes darstellen („Homologie“); oder die Fähigkeit zu beschleunigter Teilung kann verbunden sein mit dem Auftreten neuer Eigenschaften, die bisher vorwiegend als Mängel gedeutet werden („Entdifferenzierung“, „Heterologie“ = Anaplasie).

b) Das Tempo der Proliferation kann von Null bis zu einem für die bestimmte Zellart möglichen Maximum reichen und innerhalb dieses Rahmens alle denkbaren Änderungen

erfahren. Der Faktor Zeit äußert sich ferner beim Wechsel in der Zellqualität, d.h. bei dem Auftreten der Anaplasie.

Nun gibt es aber zweifellos bevorzugte Konstellationen; es sind dies vor allem:

1. Wachstumsexzesse geringen Tempos ohne Qualitätsänderung der Zellen,
2. Wachstumsexzesse hohen Tempos mit frühzeitiger („von vornherein bestehender“) Qualitätsänderung der Zellen.

Alle Übergangstypen von 1 zu 2 kommen jedoch vor. Dabei ist vor allem auch zu bedenken, daß Qualitätsänderungen der Zellen sowohl plötzlich wie allmählich auftreten. Konstellation 1 kann für die Dauer ihres Bestehens als gutartig bezeichnet werden; Konstellation 2 ist bösartig. Die Grundlagenforschung hat gegen diese Benennungen nichts einzuwenden. Andererseits sieht sie sich aber auch nicht veranlaßt, aus ihnen ein festes Einteilungsschema der Tumoren zu konstruieren.

Soweit der Standpunkt der theoretischen Onkologie.

Eine Vereinigung der beiden skizzierten Gesichtsfelder ist beim gegenwärtigen Stande unseres Wissens nur in Form eines Kompromisses möglich. Die praktische Medizin muß sich darüber im klaren sein, daß die Einteilung in gut- und bösartige Tumoren ausschließlich pragmatische Bedeutung hat. Die Grundlagenforschung muß bedenken, daß ihre aus der Arbeit mit experimentellen Tiertumoren stammenden Vorstellungen die Verhältnisse beim Menschen nicht genügend erklären. Die eigentliche experimentelle Erforschung der Tumoren des Menschen steht noch weitgehend bevor. Bisher wissen wir kaum etwas über die Biologie der oben erwähnten Wachstumsexzesse geringen Tempos ohne Qualitätsänderung der Zellen, die klinisch als gutartige Tumoren imponieren. Die Entscheidung über das Wesen der sog. Gut- und Bösartigkeit von Tumoren muß aber letzten Endes beim Menschen fallen.

VI. Zusammenfassung

1. Die Unterscheidung von gut- und bösartigen Tumoren entspringt einer uralten ärztlichen Empirie. Das ausschlaggebende Merkmal ist die Lebensgefährdung. Ihr Fehlen oder Vorhandensein konnte ursprünglich nur im Verlauf des einzelnen Krankheitsfalles (im Längsschnitt) erkannt werden.

2. Als mit der Einführung der Cellularpathologie die eigentliche Erforschung der Tumoren begann, wurde versucht, die Lebensgefährdung auch in einem beliebigen isolierten Stadium des einzelnen Krankheitsfalles (im Querschnitt) zu erfassen. Die deskriptive Pathologie fand die morphologischen Korrelate der Lebensgefährdung und damit der Malignität im infiltrativen und invasiven Wachstum (in der vorliegenden Arbeit als eindringendes Wachstum zusammengefaßt) und in der Metastasierung.

3. Darüber hinaus wurde der Versuch unternommen, das allgemeine Zell- und Gewebebild der Tumoren in Beziehung zu setzen zur Verhaltensweise. Hier ließ sich jedoch nicht die gleiche Sicherheit gewinnen wie bei der Berücksichtigung von eindringendem Wachstum und Metastasierung. Immerhin ergaben sich folgende Zusammenhänge:

a) Übereinstimmung im Bauplan eines Tumors mit demjenigen seines Ausgangsgewebes (Homologie) entspricht im großen und ganzen einem gutartigen Verhalten.

b) Fehlende Übereinstimmung im Bauplan eines Tumors mit demjenigen eines Normalgewebes — das Ausgangsgewebe ist in solchen Fällen oft nicht zu ermitteln — entspricht im großen und ganzen einem bösartigen Verhalten. — Dieser Zustand kann als Heterologie bezeichnet werden. Der Ausdruck wurde ursprünglich für das örtlich oder zeitlich fehlerhafte Auftreten von an und für sich normalen Geweben verwendet. Nicht-homologe Tumoren zeigen jedoch meistens Abweichungen der Zellen und Gewebe, die mit keiner Norm irgendeines Standortes oder Entwicklungsschritts übereinstimmen. Für diese Besonderheit hat sich der Ausdruck Anaplasie eingebürgert.

4. Damit sind die Möglichkeiten, die der deskriptiven Pathologie zur Beurteilung von Gut- und Bösartigkeit zur Verfügung stehen, erschöpft. Auf folgende Einschränkungen muß besonders hingewiesen werden:

a) Mit Hilfe der morphologischen Kriterien ist nur ein Nachweis, nicht aber ein Ausschluß der Malignität möglich. — Die experimentelle Krebsforschung lehrt uns, daß Tumoren das Leben auch ohne eindringendes Wachstum, Metastasierung und Anaplasie bedrohen und zerstören können.

b) Mit Hilfe der morphologischen Kriterien werden nur Aussagen über das Hier und Jetzt gewonnen. — Eine Einheit des Ortes und der Zeit darf bei den Tumoren nicht vorausgesetzt werden. Das heißt aber, daß Extrapolationen auf eine andere als die untersuchte Stelle und auf einen späteren als den berücksichtigten Zeitpunkt unzulässig sind.

Angesichts dieser Komplikationen wiegt es um so schwerer, daß bisher keine andere Disziplin imstande ist, der deskriptiven Pathologie die Verantwortung für den Nachweis der Gut- und Bösartigkeit von Tumoren abzunehmen. Die Morphologie verfügt über unbefriedigende Kriterien, die anderen Arbeitsrichtungen verfügen über gar keine.

5. An dieser Situation ändern auch die modernen Entwicklungen der morphologischen Erforschung der Tumoren nicht viel. Die Exfoliativecytologie (klinische Cytologie) besitzt bereits ein umfangreiches differentialdiagnostisches Inventar der Anaplasie auf Ebene der Zelle. Damit wird die Auseinandersetzung mit der Problematik der Anaplasie auf das Niveau der Einzelzelle vorverlegt. Etwas Ähnliches geschieht in der Elektronenmikroskopie für den subcellulären Raum. Hier ergibt sich nach und nach ein Katalog unspezifischer ultrastruktureller Eigenschaften von Tumorzellen. Dies wird inskünftig die Erfassung der Anaplasie in Zellen erlauben, die für das Lichtmikroskop unverdächtig sind.

6. Im übrigen ist die Tumorforschung der Gegenwart jedoch vorwiegend funktionell orientiert. Sie kann Tumoren fast beliebig unter Verwendung physikalischer, chemischer und mikrobieller Faktoren erzeugen; sie kann spontan aufgetretene oder induzierte Tumoren wiederum fast nach Belieben in Serien transplantieren. Diese Arbeitsweise schließt in sich, daß die verwendeten Tumoren bösartig sind oder es über kurz oder lang werden. Das Auftreten von Tumoren, die gemäß den Kriterien der deskriptiven Pathologie als gutartig zu bezeichnen sind, läßt sich zwar häufig beobachten. In der Regel handelt es sich jedoch um Übergangsstadien auf dem Weg zum bösartigen Tumor, zum Cancer. Andererseits kann bei von vornherein bösartigen Tumoren oft eine Steigerung der Malignität festgestellt werden, etwa so, daß ein solider Tumor im Zuge der Transplantationen in die Ascitesform übergeht. Es ist deshalb verständlich, daß für die experimentelle Tumorforschung die Gutartigkeit nicht die Bedeutung einer selbständigen Kategorie besitzt. Die experimentellen Tumoren sind charakterisiert durch eine Entwicklungstendenz, die auf Ablösung von der Homöostase des Wirtsorganismus und damit auf Bösartigkeit abzielt. Geschwindigkeit und Reichweite dieses Prozesses werden von den Grundeigenschaften des Tumors und des Wirts gemeinsam bestimmt und können deshalb nur im Rahmen des ganzen Tumor-Wirt-Systems verstanden werden. Diese Konzeption wird mit dem Begriff der Progression umrissen und nimmt in der experimentellen Tumorforschung der Gegenwart eine Schlüsselstellung ein.

7. Die klinische Onkologie (worunter hier die Zusammenarbeit von klinischer Pathologie und klinischer Medizin verstanden wird) ist im Begriff, die Vorstellung von der Tumorprogression zu übernehmen. Allerdings kann sie sich ihrer Dynamik nicht in vollem Umfang anschließen. Die Tumoren des Menschen treten vor allem in zwei großen Klassen in Erscheinung:

a) Tumoren mit homologem Zell- und Gewebebild, denen eindringendes Wachstum und Metastasierung abgehen und damit auch die Lebensgefährdung fehlt.

b) Tumoren mit anaplastischem Zell- und Gewebebild, die eindringendes Wachstum und Metastasierung zeigen und damit eine Lebensgefährdung zur Folge haben.

Die meisten Tumoren der ersten Klasse sind in ihrer Verhaltensweise stabil. Eine generell wirksame Progression von der Gut- zur Bösartigkeit ist deshalb für die klinische

Onkologie nicht erkennbar. Daß aber solche Übergänge vorkommen, ist auch für die Klinik eine feststehende Tatsache.

8. Die in der Klinik beobachteten Übergänge von der Gut- zur Bösartigkeit können verschiedener Art sein. Von Tumortypen, die in der Regel gutartig bleiben, können einzelne Vertreter ausnahmsweise bösartig werden. Die Seltenheit des Vorkommnisses läßt weniger an einen kontinuierlichen Ablauf als an die diskontinuierliche Einwirkung neuer Faktoren („Cancerisierung eines gutartigen Tumors“) denken. Anders verhält es sich mit den folgenden beiden Tumorgruppen in der Zwischenzone von Gut- und Bösartigkeit:

a) Halbbösartige (semimaligne) Tumoren. Sie zeigen von Anfang an eine Dissoziation des Malignitätssyndroms, morphologisch gekennzeichnet durch eindringendes Wachstum ohne Metastasierung, klinisch durch während langer Zeit fehlende Lebensbedrohung.

b) Bedingt gutartige Tumoren. Sie sind zunächst gutartig, gehen aber nach kürzerer oder längerer Zeit in bösartige Tumoren über — dies aber nicht ausnahmsweise, sondern mehr oder weniger regelmäßig.

Die beiden Gruppen sind in der vorliegenden Arbeit zusammengefaßt als Tumoren der verhaltensmäßigen Übergangsgruppe. Die Vereinigung rechtfertigt sich aus praktischen Gründen, denn die Therapie sämtlicher Vertreter ist diejenige der bösartigen Tumoren. Die Benennung drückt aus, daß für die Charakterisierung viel mehr Verhaltens- als Formmerkmale maßgebend sind.

9. Die begriffliche Deutung der Gut- und Bösartigkeit von Tumoren befindet sich im Fluß. Im klinischen so gut wie im experimentellen Arbeitsfeld kann Gut- und Bösartigkeit nur noch als Merkmal eines Tumor-Wirt-Systems, nicht eines isoliert betrachteten Tumors gedeutet werden. Die Analyse der Systeme im Hinblick auf die ihnen innewohnende Dynamik wird nach und nach zu einer Vereinigung der Vorstellungen von klinischer und experimenteller Onkologie führen.

Literatur

- ACKERMANN, L. V., and J. A. DEL REGATO: Cancer. Diagnosis, treatment, and prognosis, 3rd ed. Saint Louis: C. V. Mosby Co. 1962.
- , and H. J. SEJUT: Tumors of bone and cartilage. Atlas of tumor pathology, sect. II, fasc. 4. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1962.
- AISENBERG, A. C.: The glycolysis and respiration of tumors. New York and London: Academic Press 1961.
- ALBERTINI, A. V.: Über die Bedeutung der Dissoziationserscheinungen in Krebszellen. Schweiz. med. Wschr. **78**, 717—724 (1948).
- Zur Frage der Potenzänderungen somatischer Zellen unter neoplastischen Bedingungen. Schweiz. Z. Path. **12**, 169—174 (1949).
- Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Georg Thieme 1955.
- , u. J. R. RÜTTNER: Über das Wesen des Großfollikulären Lymphoblastoms (Brill-Symmers-Disease). Dtsch. med. Wschr. **75**, 27—29 (1950).
- ALBRECHT, E.: Die Grundprobleme der Geschwulstlehre. Teil II. Das Problem der Malignität. Frankfurt. Z. Path. **1**, 377—425 (1907).
- APITZ, K.: Die Geschwülste und Gewebsmißbildungen der Nierenrinde. IV. Mitt. Strumen, Krebse und Carcinosarkome. Virchows Arch. path. Anat. **311**, 360—431 (1943).
- ATKIN, N. B.: Sex chromatin and chromosomal variation in human tumours. Acta Un. int. Cancr. **16**, 41—46 (1960).
- The relationship between the deoxyribonucleic acid content and the ploidy of human tumours. Cytogenetics **1**, 113—122 (1962).
- , and B. M. RICHARDS: Deoxyribonucleic acid in human tumours as measured by microspectrophotometry of Feulgen stain: a comparison of tumours arising at different sites. Brit. J. Cancer **10**, 769—786 (1956).
- The clinical significance of ploidy in carcinoma of the cervix: its relation to prognosis. Brit. med. J. **1962 II**, 1445—1446.
- , and ANGELA J. ROSS: The deoxyribonucleic acid content of carcinoma of the uterus: an assessment of its possible significance in relation to histopathology and clinical course, based on data from 165 cases. Brit. J. Cancer **13**, 773—787 (1959).
- , and ANGELA J. ROSS: Polyploidy in human tumors. Nature (Lond.) **187**, 579—581 (1960).
- BADER, S.: A cytochemical study of the stem cell concept in specimens of a human ovarian tumor. J. biophys. biochem. Cytol. **5**, 217—229 (1959).
- BALASZ, E. A., and J. V. EULER: The hyaluronidase content of necrotic tumor and testes tissue. Cancer Res. **12**, 326—329 (1952).

- BARR, M. L., and D. H. CARR: Correlations between sex chromatin and sex chromosomes. *Acta cytol. (Philad.)* **6**, 34—42 (1962).
- , and KEITH L. MOORE: Chromosomes, sex chromatin and cancer. *Proc. Sec. Canad. Cancer Res. Conf.* **2**, 3—16 (1957).
- BARTELHEIMER, H.: Zur Frage der Gut- und Bösartigkeit aus klinischer Sicht. In: *Diagnostik der Geschwulstkrankheiten*, herausg. von H. BARTELHEIMER und H.-J. MAURER, S. 36—42. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- BAUER, K. H.: *Mutationstheorie der Geschwulstentstehung*. Berlin: Springer 1928.
- *Das Krebsproblem*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.
- BAYREUTHER, K.: Der Chromosomenbestand des Ehrlich-Ascites-Tumors der Maus. *Z. Naturforsch.* **7**, 554—557 (1952).
- BEAHR, O. H., J. DE PEMBERTON, and B. M. BLACK: Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland. *J. clin. Endocr.* **11**, 1157—1165 (1951).
- BEGG, R. W.: Tumor-host-relations. In: *Advances in cancer research*, vol. 5, p. 1—54. New York: Academic Press 1958.
- T. E. DICKINSON, and J. MILLER: The effect of benign and malignant tumors on liver catalase activity. *Canad. J. med. Sci.* **31**, 315—319 (1953).
- BERENBLUM, I.: Carcinogenesis and tumor pathogenesis. In: *Advances in cancer research*, vol. 2, p. 129—175. New York: Academic Press 1954a.
- A speculative review: The probable nature of promoting action and its significance in the understanding of the mechanism of carcinogenesis. *Cancer Res.* **14**, 417—477 (1954b).
- The nature of tumour growth. In: *General pathology*, ed. by H. FLOREY, 3rd ed., p. 528—550. London: Lloyd-Luke Ltd. 1962.
- BERMAN, L., C. S. STULBERG, and F. H. RUDDLE: Criteria of malignancy. I. Morphology of Detroit strains of human cells in tissue culture. *Trans. N.Y. Acad. Sci., Ser. II* **19**, 432—434 (1957).
- BERNHARD, W.: Electron microscopy of tumor cells and tumor viruses: a review. *Cancer Res.* **18**, 491—509 (1958).
- Elektronenmikroskopischer Beitrag zum Studium der Kanzerisierung und der malignen Zustände der Zelle. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **45**, 8—37 (1961).
- Some problems of fine structure in tumor cells. In: *Progress exp. tumor research*, vol. 3, p. 1—34. Basel and New York: Karger 1963.
- BERTALANFFY, F. D.: Aspects of cell formation and exfoliation related to cytodiagnosis. *Acta cytol. (Philad.)* **7**, 362—371 (1963).
- BESSLER, W.: Das Beckenchondrom und Chondrosarkom. *Virchows Arch. path. Anat.* **323**, 72—92 (1953).
- BLACK, M. M., and F. D. SPEER: Immunology of cancer. *Int. Abstr. Surg.* **109**, 105—116 (1959).
- BLOOM, H. J. G.: The value of histology in the prognosis and classification of breast cancer. *Proc. roy. Soc. Med.* **51**, 122—126 (1958).
- BORST, M.: *Die Lehre von den Geschwülsten*. Bd. 1. Wiesbaden: Bergmann 1902.
- *Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste*. Leipzig: Hirzel 1924.
- BOVERI, T.: Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. *Verh. phys.-med. Ges. Würzb.* **34**, 67—90 (1902).
- Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena: Fischer 1914.
- BOYD, W.: The spontaneous regression of cancer. *Proc. Sec. Canad. Cancer Res. Conf.* **2**, 354—360 (1957).
- BOYLAND, E.: Human hormone-dependent tumours. In: *Progress of exp. tumor research*, vol. 2, p. 145—157. Basel and New York: Karger 1961.
- BROCK, N., H. DRUCKREY u. H. HAMPERL: Die Erzeugung von Leberkrebs durch den Farbstoff 4-Dimethylamino-azobenzol. *Z. Krebsforsch.* **50**, 431—456 (1940).
- BRODERS, A. C.: Squamous-cell epithelioma of the lip. *J. Amer. med. Ass.* **74**, 656—664 (1920).
- Carcinoma. Grading and practical application. *Arch. Path.* **2**, 376—381 (1926).
- The microscopic grading of cancer. In: G. T. PACK and E. M. LIVINGSTONE, *Treatment of cancer and allied diseases*, vol. 1, p. 19—41. New York: Hoeber 1940.
- BRUNSCHWIG, A., L. J. DUNHAM, and S. NICHOLS: Potassium and calcium content of gastric carcinoma. *Cancer Res.* **6**, 230—232 (1946).
- BUCHER, O.: Die Amitose der tierischen und menschlichen Zelle. *Protoplasmatologie*. In: *Handbuch der Protoplasmaforschung*, Bd. VI E 1. Wien: Springer 1959.
- BÜNGELER, W.: Die Definition des Geschwulstbegriffes und die Abgrenzung der Hyperplasien gegenüber den Geschwülsten. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **35**, 10—28 (1951a).
- Geschwülste und regulierte abhängige Wachstumsstörungen (Hyperplasien) im Rahmen der Cellular- und Relationspathologie. *Z. Krebsforsch.* **58**, 72—102 (1951b).
- u. W. DONTENWILL: Hormonell ausgelöste geschwulstartige Hyperplasien, hyperplasiogene Geschwülste und ihre Verhaltensweisen. *Dtsch. med. Wschr.* **84**, 1885—1894 (1959).
- BUSCH, H.: *An introduction to the biochemistry of the cancer cell*. New York and London: Academic Press 1962.
- BUTENANDT, A., u. H. DANNENBERG: Die Biochemie der Geschwülste. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VI, Teil 3, S. 107—241. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- CAHAN, W. G., H. Q. WOODARD, N. L. HIGINBOTHAM, F. W. STEWART, and B. L. COLEY: Sarcoma arising in irradiated bone. Report of eleven cases. *Cancer (Philad.)* **1**, 3—29 (1948).
- CARRUTHERS, C., and V. SUNTZEFF: The role of calcium in carcinogenesis. *Science* **99**, 245—247 (1944).
- Calcium, copper and zinc in the epidermal carcinogenesis of mouse and man. *Cancer Res.* **6**, 296—297 (1946).
- CODMAN, E. A.: Epiphyseal chondromatous giant cell tumors of the upper end of the humerus. *Surg., Gynec. Obstet.* **52**, 543—548 (1931).
- COLE, W. H., G. O. McDONALD, S. S. ROBERTS, and H. W. SOUTHWICK: *Dissemination of cancer. Prevention and therapy*. New York: Appleton-Century-Crofts 1961.

- COMAN, D. R.: Decreased mutual adhesiveness; a property of cells from squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* **4**, 625—629 (1944).
- Mechanisms responsible for the origin and distribution of blood-borne tumor metastases: a review. *Cancer Res.* **13**, 397—404 (1954).
- CORI, C. F., and G. T. CORI: The carbohydrate metabolism of tumors. I. The free sugar, ladic acid and glycogen contents of malignant tumors. *J. biol. Chem.* **64**, 11—22 (1925a).
- — The carbohydrate metabolism of tumors. II. Changes in the sugar, ladic acid and CO₂-combining power of blood passing through a tumor. *J. biol. Chem.* **65**, 397—405 (1925b).
- COSTA, G.: Cachexia, the metabolic component of neoplastic diseases. In: *Progress of exp. tumor research*, vol. 3, p. 321—369. Basel and New York: Karger 1963.
- COWDRY, E. V.: *Cancer Cells*. Philadelphia and London: Saunders 1955.
- DAHLIN, D. C.: Chondromyxoid fibroma of bone, with emphasis on its morphological relationship to benign chondroblastoma. *Cancer (Philad.)* **9**, 195—203 (1956).
- DALTON, A. J.: Organization in benign and malignant cells. *Lab. Invest.* **8**, 510—537 (1959).
- , and M. D. FELIX: The electron microscopy of normal and malignant cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1**, 1117—1140 (1956).
- DAMMERT, K.: Zur Histologie der chemischen Hautcarcinogenese im Lichte der Zweiphasenhypothese, untersucht an Mäusen. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.* **124**, 1—139 (1957).
- DARIER, J.: Dermatofibromes progressifs et récidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann. Derm. Syph. (Paris)* **5**, 545—562 (1924).
- DAVID, H., u. N. MANGAKIS: Zur Frage des invasiv-infiltrativen Wachstums von Krebszellen. *Arch. Geschwulstforsch.* **22**, 92—105 (1963).
- DELARUE, J., R. DEPIERRE et J. PAILLAS: La place nosologique des épistomes bronchiques (épithéliomes à stroma remanié). *J. franç. Méd. Chir. thor.* **6**, 140—156 (1952).
- DELONG, R. P., D. R. COMAN, and I. ZEIDMAN: The significance of low calcium and high potassium content in neoplastic tissue. *Cancer (Philad.)* **3**, 718—721 (1950).
- DEWITT, SARA H.: Chromocenters resembling sex chromatin. *Acta cytol. (Philad.)* **6**, 95—96 (1962).
- A. S. RABSON, F. Y. LEGALLAIS, P. R. DEL VECCHIO, and R. A. MALMGREN: Chromocenters resembling sex chromatin in human tissue-culture cell lines. *J. nat. Cancer Inst.* **23**, 1089—1095 (1959).
- DOERR, W.: Grenzen der Geschwulstdiagnostik. *Schleswig-Holstein. Ärztebl.*, H. 8 (1958).
- DONTENWILL, W.: Die endokrinen Regulationen hyperplastischer und maligner Gewebsproliferationen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **45**, 74—88 (1961).
- DUNHAM, L. J., S. NICHOLS, and A. BRUNSCHWIG: Potassium and calcium content of carcinomas and papillomas of the colon. *Cancer Res.* **6**, 233—234 (1946).
- DURAN-REYNALS, F.: Introduction — The ground substance of the mesenchym and hyaluronidase. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **52**, 943—1196 (1950).
- EARLE, W. H., H. NETTLESHIP, E. L. SCHILLING, T. H. STARK, N. R. STRAUS, M. F. BROWN, and E. SHELTON: Production of malignancy in vitro. IV—VI. *J. nat. Cancer Inst.* **4**, 165—247 (1943).
- M. SHELTON, and E. L. SCHILLING: Production of malignancy in vitro. XI. *J. nat. Cancer Inst.* **10**, 1105—1113 (1950).
- EGLOFF, B.: Bösartige Schilddrüsengeschwülste mit besonderer Berücksichtigung maligner Recidive primär gutartiger Kröpfe. *Schweiz. med. Wschr.* **91**, 424—430 (1961).
- EHLERS, P. N., u. H. A. HIENZ: Zellkernmorphologisches Geschlecht und hormonelle Beeinflussbarkeit des Mamma-Carcinoms. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **288**, 485—498 (1958).
- EVANS, R. W.: *Histological appearances of tumours*. Edinburgh and London: Livingstone Ltd. 1956.
- EVERSON, T. C., and W. H. COLE: Spontaneous regression of cancer: preliminary report. *Ann. Surg.* **144**, 366—383 (1956).
- FABRY, CHRISTEL: Untersuchungen über das Lebensschicksal von Patienten mit histologisch festgestelltem Prostatacarcinom. *Z. Krebsforsch.* **60**, 672—681 (1955).
- FEYRTER, F.: Über das Bronchuscarcinoid. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 25—43 (1959a).
- Über das Cylindrom (mucipare Adenom) des Bronchialbaumes. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 44—55 (1959b).
- FINNEY, J. W., E. H. BYERS, and R. H. WILSON: Studies in tumor auto-immunity. *Cancer Res.* **20**, 351—356 (1960).
- FISCHER-WASELS, B.: Über ein primäres Adamantinom der Tibia. *Frankfurt. Z. Path.* **12**, 422—441 (1913).
- Allgemeine Geschwulstlehre. In: *Handbuch der normalen pathologischen Physiologie*, Bd. 14/2, S. 1341—1766. Berlin: Springer 1927.
- FITZGERALD, P. H.: The Ph¹ chromosome in uncultured leukocytes and marrow cells from human chronic granulocytic leukemia. *Exp. Cell Res.* **26**, 220—222 (1962).
- FOULDS, L.: The experimental study of tumor progression: a review. *Cancer Res.* **14**, 327—339 (1954).
- The biological characteristics of neoplasia. In: *Cancer*, ed. by R. W. RAVEN, vol. 2, p. 27—44. London: Butterworth 1958a.
- The natural history of cancer. *J. chron. Dis.* **8**, 2—37 (1958b).
- Progression and carcinogenesis. *Acta Un. int. Cancr.* **17**, 148—156 (1961).
- FRAUCHIGER, RUTH: Zur Frage der Spontanheilungen von Carcinomen. *Kritische Zusammenstellung. Z. Krebsforsch.* **29**, 516—548 (1929).
- FRITZ-NIGGLI, HEDI: Analyse menschlicher Chromosomen. I. Karyotyp eines Mammakarzinoms. *Schweiz. Z. allg. Path.* **17**, 340—351 (1954).
- Chromosomenanalysen bei Karzinomen des Menschen. *Oncologia (Basel)* **8**, 121—135 (1955).
- FURTH, J.: Influence of host factors on the growth of neoplastic cells. *Cancer Res.* **23**, 21—34 (1963).
- and M. O. KAHN: The transmission of leukemia of mice with a single cell. *Amer. J. Cancer* **31**, 276—282 (1937).

- FURTH, J., and U. KIM: Biological foundation of cancer control by hormones. In: Biological approaches to cancer chemotherapy, ed. by R. J. C. HARRIS, p. 259—276. London and New York: Academic Press 1961.
- , and K. H. CLIFTON: On evolution of the neoplastic state; progression from dependence to autonomy. *Nat. Cancer Inst. Monogr.* No 2, 149—171 (1960).
- GASIC, G., and TATJANA BAYDAK: Adhesiveness of mucopolysaccharides to the surfaces of tumor cells and vascular endothelium. In: Biological interactions in normal and neoplastic growth, p. 709—716. Boston (Mass.): Little, Brown & Co. 1962.
- F. LOEBEL, and O. BADINEZ: Cementing substances in metastasizing and nonmetastasizing transplantable tumours in mice. *Nature (Lond.)* **185**, 864—865 (1960).
- GEILER, G.: Die Synovialome. Morphologie und Pathogenese. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- GEIPEL, P.: Zur Kenntnis der gutartigen Bronchialtumoren. *Frankfurt. Z. Path.* **42**, 516—544 (1931).
- GESCHICKTER, C. F., and M. M. COPELAND: Tumors of bone, 3rd ed. Philadelphia-London-Montreal: Lippincott 1949.
- GEY, G. O., F. B. BANG, and MARGARET K. GEY: Responses of a variety of normal and malignant cells to continuous cultivation, and some practical applications of these responses to problems in the biology of disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **58**, 976—999 (1954).
- W. D. COFFMAN, and M. T. KUBICEK: Tissue culture studies of the proliferative capacity of cervical carcinoma and normal epithelium. *Cancer Res.* **12**, 264—265 (1962).
- MARGARET K. GEY, W. M. FIROR, and W. O. SELF: Cultural and cytologic studies on antologous normal and malignant cells of specific in vitro origin. Conversion of normal into malignant cells. *Acta Un. int. Cancr.* **6**, 706—711 (1949).
- GHON, A., u. B. ROMAN: Über das Lymphosarkom. *Frankfurt. Z. Path.* **19**, 1—138 (1916).
- GIERKE, E. v.: Über die Strumatomen der Knochen und anderer Organe. *Frankfurt. Z. Path.* **56**, 276—295 (1942).
- GLATTHAAR, E., u. A. VOGEL: Zur Ultrastruktur des Plattenepithelkarzinoms der Portio. *Gynaecologia (Basel)* **151**, 212—226 (1961).
- GLINOS, A. P., N. L. R. BUCHER, and J. C. AUB: The effect of liver regeneration on tumor formation in rats fed 4-dimethylamino-azobenzene. *J. exp. Med.* **93**, 313—324 (1951).
- GOTTRON, H. A., u. W. NIKOLOWSKI: Karzinom der Haut. In: Dermatologie und Venerologie, hrsg. von H. A. GOTTRON u. W. SCHÖNFELD, Bd. IV, S. 295—406. Stuttgart: Thieme 1960.
- GRAFFI, A.: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. *Z. Krebsforsch.* **50**, 501—551 (1940).
- GRAHAM, A.: Nodular goiters: their relation to neoplasia. *Amer. J. Surg.* **7**, 163—173 (1929).
- GRAHAM, J. B., and R. M. GRAHAM: Antibodies elicited by cancer in patients. *Cancer (Philad.)* **8**, 409—416 (1955).
- — The effect of vaccine on cancer patients. *Surg. Gynec. Obstet.* **109**, 131—138 (1959).
- GREEN, H. N.: Immunological aspects of cancer. In: *Cancer*, ed. by R. W. RAVEN, vol. 3, p. 1—41. London: Butterworth 1958.
- GREENE, H. S.: The significance of the heterologous transplantability of human cancer. *Cancer (Philad.)* **5**, 24—44 (1952).
- GREENSTEIN, J. P.: Biochemistry of cancer, 2nd ed. New York: Academic Press 1954.
- Some biochemical characteristics of morphologically separable cancers. *Cancer Res.* **16**, 641—653 (1956).
- GREITHER, A., u. H. TRITSCH: Die Geschwülste der Haut. Stuttgart: Thieme 1957.
- GRICOUROFF, G.: La thyroïdose métastatique bénigne et ses tumeurs. *Bull. Ass. franç. Cancer* **49**, 300—311 (1962).
- GRIFFIN, A. C.: The metabolism of the cancer cell. In: Fundamental aspects of normal and malignant growth, ed. by W. W. NOWINSKI, p. 877—925. Amsterdam-London-New York-Princeton: Elsevier 1960.
- GRUMBACH, M. M., and A. MORISHIMA: Sex chromatin and the sex chromosomes: on the origin of sex chromatin from a single X chromosome. *Acta cytol. (Philad.)* **6**, 46—51 (1962).
- GRUNDMANN, E., H. G. HILLEMANNS u. K. RHA: Cytophotometrische Untersuchungen am menschlichen Portioepithel während der Krebsentwicklung. I. Das Verhalten von Kernvolumen und Desoxyribonucleinsäure. *Z. Krebsforsch.* **64**, 390—402 (1961).
- HAGUENAU, FRANÇOISE, et JACQUELINE ARNOULT: Le cancer du sein chez la femme. Etude comparative au microscope électronique et au microscope optique. *Bull. Ass. franç. Cancer* **46**, 177—210 (1959).
- HAMPERL, H.: Über gutartige Bronchialtumoren (Cylindrome und Carcinome). *Virchows Arch. path. Anat.* **300**, 46—88 (1937).
- Lungengeschwülste. *Strahlentherapie* **86**, 377—382 (1952).
- Über die Gutartigkeit und Bösartigkeit von Geschwülsten. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **35**, 29—54 (1952).
- Metastasen. *Acta Un. int. Cancr.* **10**, 154—160 (1954).
- Die Morphologie der Tumoren. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VI/3, S. 18—106. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- Ausbreitung und Wachstum der Tumoren. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **295**, 22—40 (1960).
- HANSELMANN, D.: Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen, mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste. Berlin: Hirschwald 1893.
- Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste, 2. Aufl. Berlin: Hirschwald 1902.
- Einige Bemerkungen über die Anaplasie der Geschwulstzellen. *Z. Krebsforsch.* **5**, 510—515 (1907).
- Das Problem der Krebsmalignität. *Z. Krebsforsch.* **17**, 172—191 (1920).

- HANSEN-MELANDER, E., S. KULANDER, and Y. MELANDER: Chromosome analysis of a human ovarian cystocarcinoma in the ascites form. *J. nat. Cancer Inst.* **16**, 1067—1081 (1956).
- HAUSCHKA, T. C.: Cell population studies on mouse ascites tumors. *Trans. N.Y. Acad. Sci., Ser. II.* **16**, 64—73 (1953).
- Tissue genetics of neoplastic cell populations. In: *Proc. Canad. Cancer Conf.*, vol. 2, p. 305—345. New York: Academic Press 1957.
- Correlation of chromosomal and physiologic changes in tumors. *J. cell. comp. Physiol.* **52** (Suppl. 1), 197—233 (1958).
- The chromosomes in ontogeny and oncogeny. *Cancer Res.* **21**, 957—974 (1961).
- Chromosome patterns in primary neoplasia. *Exp. Cell Res., Suppl.* **9**, 86—98 (1963).
- and A. LEVAN: Cytologic and functional characterization of singlecell clones isolated from the Krebs-2 and Ehrlich ascites tumors. *J. nat. Cancer Inst.* **21**, 77—135 (1958).
- HEDINGER, C.: Karzinoidsyndrom und Serotonin. *Helv. med. Acta* **25**, 351—379 (1958).
- Karzinoidsyndrom. *Schweiz. med. Wschr.* **52**, 1362—1364 (1959).
- HELLNER, H.: Semimaligne Geschwülste. *Arch. Geschwulstforsch.* **18**, 107—119 (1961).
- HERTIG, P.: Histologie und Prognose der Zylindrome. *Oncologia (Basel)* **10**, 91—107 (1957).
- HEUSINGER, C. F.: *System der Histologie, Teil I.* Eisenach: Bärecke 1822/23.
- HICKS, J. D.: Synovial sarcoma of the tibia. *J. Path.* **67**, 151—161 (1954).
- HIENZ, H. A.: Die zellkernmorphologische Geschlechtserkennung in Theorie und Praxis. Heidelberg: Dr. Alfred Hüthig 1959.
- , u. P. N. EHLERS: Das zellkernmorphologische Geschlecht von Mamma- und Prostatacarcinomen. *Klin. Wschr.* **35**, 985 (1957).
- HOFFMAN, E.: Über das knollentreibende Fibrosarkom der Haut (Dermatofibrosarcoma protuberans). *Derm. Z.* **43**, 1—28 (1925).
- HOHL, K.: Therapie und Prognose des primären und sekundären osteogenen Sarkoms. *Zürcher Erfahrungen 1919—1949. Oncologia (Basel)* **3**, 163—191 (1950).
- HOMANN, W.: Zur Biologie des Mäuseascitescarcinoms. I. Mitt. Über die Morphologie der Zellteilungsvorgänge beim Mäuseascitescarcinom. *Z. Krebsforsch.* **58**, 511—523 (1952).
- Die Amitose als Zellteilungsform in bösartigen Geschwülsten. *Z. Krebsforsch.* **60**, 283—290 (1955).
- HOWATSON, A. F., and A. W. HAM: The fine structure of normal and malignant cells as revealed by the electron microscope. *Canad. Cancer Conf.* **2**, 17—58 (1957).
- Hsu, T. C.: Reduction of transplantability of Novikoff Hepatoma cells grown in vitro and the consequent protecting effect to the host against their malignant progenitor. *J. nat. Cancer Inst.* **25**, 927—936 (1960).
- HUXLEY, J.: *Biological aspects of cancer.* London: Allen & Unwin 1958.
- ISHIHARA, T., Y. KIKUCHI, and A. A. SANDBERG: Chromosomes of twenty cancer effusions: correlation of karyotypic, clinical, and pathological aspects. *J. nat. Cancer Inst.* **30**, 1303—1361 (1963).
- , and S. MAKINO: Chromosomal conditions in some human subjects with nonmalignant diseases. *Texas Rep. Biol. Med.* **18**, 427—437 (1960).
- G. E. MOORE, and A. A. SANDBERG: Chromosome constitution of cells in effusions of cancer patients. *J. nat. Cancer Inst.* **27**, 893—934 (1961).
- ISING, U., and A. LEVAN: The chromosomes of two highly malignant human tumours. *Acta path. microbiol. scand.* **40**, 13—24 (1957).
- JAFFE, H. L., and L. LICHTENSTEIN: Benign chondroblastoma of bone; a reinterpretation of the so-called calcifying or chondromatous giant cell tumor. *Amer. J. Path.* **18**, 969—991 (1942).
- — Chondromyxoid fibroma of bone; a distinctive benign tumor likely to be mistaken especially for chondrosarcoma. *Arch. Path.* **45**, 541—551 (1948).
- — and R. B. PORTIS: Giant cell tumor of bone. Its pathologic appearance, grading, supposed variants and treatment. *Arch. Path.* **30**, 993—1031 (1940).
- KAYSER, H.-W.: Pseudomyxoma retroperitoneale. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **20**, 730—733 (1960).
- KIDD, J. G.: Does the host react against his own cancer cells? *Cancer Res.* **21**, 1170—1183 (1961).
- KLEIN, E.: Immediate transformation of solid into ascites tumors. Studies on a mammary carcinoma of an inbred mouse strain. *Exp. Cell Res.* **8**, 213—255 (1955).
- KLEIN, G., and E. KLEIN: Conversion of solid neoplasms in ascites tumors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **63**, 640—665 (1956).
- KOLLER, P. C.: Abnormal mitosis in tumors. *Brit. J. Cancer* **1**, 38—47 (1947).
- Cytological variability in human carcinomatosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **63**, 793—816 (1956).
- The genetic component of cancer. *Cancer*, ed. by R. W. RAVEN, vol. I, p. 335—403. London: Butterworth 1957.
- Chromosome behavior in tumors: Readjustments to Boveri's theory. *Cell physiology of neoplasia*, p. 9—37. Austin: University of Texas Press 1960.
- KREYBERG, L.: Lung tumours: Histology, aetiology and geographic pathology. *Acta Un. int. Cancer.* **15**, 78—95 (1959).
- LAENNEC, R. T. H.: *Note sur l'anatomie pathologique* Paris 1804.
- LANSING, A. I., T. B. ROSENTHAL, and M. D. KAMEN: Calcium ion exchanges in some normal tissues and in epidermal carcinogenesis. *Arch. Biochem.* **19**, 177—183 (1948).
- LARGIADÈR, F.: Morphologie, Histogenese und Klassifikation der Nierentumoren. *Urol. int. (Basel)* **6**, 273—367 (1958).
- LATTES, R., and R. W. KESSLER: Metastasizing basal-cell epithelioma of the skin. Report of two cases. *Cancer (Philad.)* **4**, 866—878 (1951).
- LAUBER, W., u. P. DANNEBERG: Zur Morphologie der durch p-Dimethyl-amino-azobenzol erzeugten Leberveränderungen und Tumoren bei der Ratte. *Z. Krebsforsch.* **61**, 327—345 (1956).

- LEBERT, H.: *Physiologie pathologique*, Bd. 2. Paris: Baillière 1845.
- LEBRETON, E., and Y. MOULÉ: Biochemistry and physiology of the cancer cell. In: *The cell*, ed. by J. BRACHET and A. E. MIRSKY, vol. 5, p. 497—544. New York and London: Academic Press 1961.
- LEDERER, H., and A. J. SINCLAIR: Malignant synovium simulating "adamantinoma of the tibia". *J. Path. Bact.* **67**, 163—168 (1954).
- LEHMAN, T. H., C. V. HODGES, and A. OYAMADA: Nuclear sex chromatin differentiation in benign and malignant prostatic tumors. *J. Urol. (Baltimore)* **81**, 172—177 (1959).
- LEIGHTON, J., IRA KLINE, and H. C. ORR: Transformation of normal human fibroblasts into histologically malignant tissue in vitro. *Science* **123**, 502—503 (1956).
- LEPAGE, G. A.: Phosphorylated intermediates in tumor glycolysis. I. Analysis of tumors. *Cancer Res.* **8**, 193—196 (1948a).
- Phosphorylated intermediates in tumor glycolysis. III. Effects of anoxia and hyperglycemia. *Cancer Res.* **8**, 201—202 (1948b).
- A comparison of tumor and normal tissues with respect to factors affecting the rate of anaerobic glycolysis. *Cancer Res.* **10**, 77—88 (1950).
- , and J. F. HENDERSON: Biochemistry of tumors. In: *Progress in experimental tumor research*, vol. 1, p. 441—476. Basel and New York: Karger 1960.
- LESCHKE, H.: Über nur regionär bösartige und über krebsig entartete Bronchusadenome bzw. Carcinome. *Virchows Arch. path. Anat.* **328**, 635—657 (1956).
- LETTERER, E.: *Allgemeine Pathologie. Grundlagen und Probleme*. Stuttgart: Thieme 1959.
- LEUCHTENBERGER, C.: Quantitative determination of DNA in cells by Feulgen microspectrophotometry. In: *General cytochemical methods*, vol. 1, p. 219—278. New York, N. Y.: Academic Press Inc. 1958.
- , and R. LEUCHTENBERGER: Quantitative cytochemical studies on the relation of desoxyribonucleic acid of cells to various pathological conditions. *Biochem. Pharmacol.* **4**, 128—163 (1960).
- , and M. DAVIES: A microspectrophotometric study of the DNA content in cells of normal and malignant human tissues. *Amer. J. Path.* **30**, 65—85 (1954).
- LEUTHARDT, F.: *Lehrbuch der physiologischen Chemie*, 15. Aufl. Berlin: de Gruyter 1963.
- LEVAN, A.: Chromosomes in cancer tissue. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **63**, 774—792 (1956).
- Relation of chromosome status to the origin and progression of tumors: The evidence of chromosome numbers. In: *Genetics and cancer*, p. 151—182. Austin: University of Texas Press 1959.
- , and J. J. BIESELE: Role of chromosomes in cancerogenesis, as studied in serial tissue cultures of mammalian cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **71**, 1022—1053 (1958).
- , and T. S. HAUSCHKA: Chromosome numbers of three mouse ascites tumors. *Hereditas (Lund)* **38**, 251—255 (1952).
- LICHTENSTEIN, L.: *Bone tumors*, 2nd ed. St. Louis: Mosby 1959.
- LOBSTEIN, J. F. D.: *Traité d'anatomie pathologique*, Bd. 1. Paris: Levrault 1829.
- LÖFFLER, H., K. LENNERT, W. RICK u. W. REMMELE: Stoffwechseluntersuchungen an Lymphknoten und Tonsillen. *Klin. Wschr.* **37**, 1059—1064 (1959).
- LUIBEL, F. J., E. SANDERS, and C. T. ASHWORTH: An electron microscopic study of carcinoma in situ and invasive carcinoma of the cervix uteri. *Cancer Res.* **20**, 357—361 (1960).
- LUND, H. Z.: *Tumors of the skin*. Atlas of tumor pathology, sect. I, fasc. 2. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1957.
- LUSE, SARAH: Ultrastructural characteristics of normal and neoplastic cells. In: *Progress exp. tumor research*, vol. 2, p. 6—34. Basel and New York: Karger 1961.
- MAKINO, S.: A cytological study of the Yoshida sarcoma, and ascites tumor of white rats. *Chromosoma (Berl.)* **4**, 649—674 (1952).
- Further evidence favoring the concept of the stem cell in ascites tumors of rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **63**, 818—830 (1956).
- T. ISHIHARA, and A. TONOMURA: Cytological studies of tumors. XXVII. The chromosome of thirty human tumors. *Z. Krebsforsch.* **63**, 184—208 (1959).
- , and K. KANO: Cytological studies of tumors. IX. Characteristic chromosome individuality in tumor strain-cells in ascites tumors of rats. *J. nat. Cancer Inst.* **13**, 1213—1235 (1953).
- MARTIUS, H.: *Lehrbuch der Gynäkologie*, 7. Aufl. Stuttgart: Thieme 1962.
- MASSON, P.: *Tumeurs humaines*, 2nd ed. Paris: Maloine 1956.
- MCCUTCHEON, M., D. R. COMAN, and F. B. MOORE: Studies on invasiveness of cancer. Adhesiveness of malignant cells in various human adenocarcinomas. *Cancer (Philad.)* **1**, 460—467 (1948).
- MECKEL, J. F.: *Handbuch der pathologischen Anatomie*, Bd. 2. Leipzig: Voss 1818.
- MERCER, E. H.: Recent work in the electron microscopy of tumours. *Cancer, Progress volume* 1963, p. 66—72. London: Butterworths 1963.
- MILGROM, F.: A short review of immunological investigations on cancer. *Cancer Res.* **21**, 862—868 (1961).
- MILLER, E. G., and J. A. MILLER: In vivo combinations between carcinogens and tissue constituents and their possible role in carcinogenesis. *Cancer Res.* **12**, 547—556 (1952).
- MILLER, F.: Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **42**, 261—332 (1958).
- MOORE, ALICE E.: Criteria of malignancy. II. Biological consideration of normal and abnormal cell lines. *Trans. N.Y. Acad. Sci., Ser. II* **19**, 435—446 (1957).
- MOORE, K. L., and M. L. BARR: The sex chromatin in benign tumors and related conditions in man. *Brit. J. Cancer* **9**, 246—252 (1955).
- MORETTI, I.: La cromatina sessuale nei tumori ovarici. *Tumori* **45**, 13—28 (1959).

- MÜHLBOCK, O., and R. VAN NIE: Hormone dependence and autonomy. In: Biological approaches to cancer chemotherapy, ed. by R. J. C. HARRIS, p. 277—282. London: Academic Press 1961.
- MÜLLER, J.: Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Berlin: Reimer 1838.
- MURPHY, W. R., and L. V. ACKERMAN: Benign and malignant giant-cell tumors of bone; clinical-pathological evaluation of thirty-one cases. *Cancer (Philad.)* **9**, 317—339 (1956).
- NAIRN, R. C., H. G. RICHMOND, and J. E. FOTHERGILL: Differences in staining of normal and malignant cells by non-immune fluorescent protein conjugates. *Brit. med. J.* **1960****II**, 1941—1943.
- M. G. MCENTEGART, and J. E. FOTHERGILL: Immunological differences between normal and malignant cells. *Brit. med. J.* **1960****II**, 1335—1340.
- NAKAHARA, W., and F. FUKUOKA: The newer concept of cancer toxin. In: Advances in cancer research, vol. 5, p. 157—175. New York: Academic Press 1958.
- — Toxohormone. Springfield (Ill.): Thomas 1961.
- NICHOLSON, G. W. DE P.: Method in oncology — the organism and the tumour. In: Studies on tumour formation. London: Butterworth 1950.
- NOWELL, P. C., and D. A. HUNGERFORD: Chromosome studies on normal and leukemic human leucocytes. *J. nat. Cancer Inst.* **25**, 85—109 (1960).
- — Chromosome studies in human leukemia. II. Chronic granulocytic leukemia. *J. nat. Cancer Inst.* **27**, 1013—1035 (1961).
- OBERLING, C., and W. BERNHARD: The morphology of the cancer cells. In: The cell, vol. V, p. 405—496. New York and London: Academic Press 1961.
- OHNO, S.: The origin of the sex chromatin body. *Acta cytol. (Philad.)* **7**, 147 (1963).
- OJIMA, Y., N. INUI, and S. MAKINO: Cytochemical studies on tumor cells. V. Measurement of deoxyribonucleic acid (DNA) by Feulgen — microspectrophotometry in some human uterine tumors. *Gann* **51**, 371—376 (1960).
- —, and S. TAKAYAMA: Studies on the DNA content and the chromosomes in 7 cases of human primary gastric carcinoma. *Gann* **53**, 123—128 (1962).
- ORSI, E. V., and H. B. RITTER: A report of sex chromatin in human tumor tissue culture. *Exp. Cell Res.* **15**, 244—246 (1958).
- PACK, G. T., and I. M. ARIEL: Tumors of the soft somatic tissues. A clinical treatise. New York: Hoeber-Harper 1958.
- PAPANICOLAOU, G. N.: Atlas of exfoliative cytology. Cambridge (Mass.): Harvard Univ. Press 1954.
- Atlas of exfoliative cytology. Suppl. 2. Cambridge (Mass.): Harvard Univ. Press 1960.
- PITOT, H. C.: Some biochemical essentials of malignancy. *Cancer Res.* **23**, 1474—1482 (1963).
- RATZENHOFER, M.: Merkmale der malignen Wucherung. *Wien. klin. Wschr.* **49**, 967—973 (1958).
- REID, B. L., and S. SINGH: Deoxyribonucleic acid values (Feulgen microspectrophotometry) in epithelium of human ectocervix, normal and cancerous. *J. nat. Cancer Inst.* **25**, 1291—1303 (1960).
- RICHARDS, B. M., and N. B. ATKIN: The difference between normal and cancerous tissues with respect to the ratio of DNA content to chromosome number. *Acta Un. int. Cancer.* **16**, 124—128 (1960).
- RIVIÈRE, M.: Sur la présence de la "chromatine sexuelle" dans les tumeurs humaines et en particulier dans les néoplasmes des glandes germinatives. *Bull. Cancer* **43**, 3—51 (1956).
- RÖSSLE, R.: Stufen der Malignität. S.-B. dtsh. Akad. Wiss. Berlin, Math.-nat. Kl. 1949, Nr. 5, S. 1—32.
- ROUS, P., and J. G. KIDD: Conditional neoplasms and subthreshold neoplastic states. A study of tar tumors of rabbits. *J. exp. Med.* **73**, 365—389 (1941).
- RÜTTNER, J. R.: Großfollikuläres Lymphoblastom mit Ausgang in Reticulosarkom. *Schweiz. Z. Path.* **13**, 92—97 (1950).
- , u. A. V. ALBERTINI: Das großfollikuläre Lymphoblastom. *Schweiz. Z. Path.* **10**, 109—124 (1947).
- RUTISHAUSER, A., GISELA HAEMMERLI u. P. STRÄULI: Cytogenetik transplantabler tierischer und menschlicher Tumoren. *Neujahrsbl. naturforsch. Ges. Zürich* **1963**, 1—85.
- SANDBERG, A. A., T. ISHIHARA, T. MIWA, and T. S. HAUSCHKA: The in vivo chromosome constitution of marrow from 34 human leukemias and 60 non-leukemic controls. *Cancer Res.* **21**, 678—689 (1961).
- — G. E. MOORE, and J. W. PICKREN: Unusually high polyploidy in a human cancer. *Cancer (Philad.)* **16**, 1246—1254 (1963).
- SANDRITTER, W.: Die Frühdiagnose des Krebses in der pathologischen Anatomie. *Med. Welt* **8**, 403—410 (1962).
- , u. R. FISCHER: Über den DNS-Gehalt des normalen Plattenepithels, des Carcinoma in situ und des invasiven Carcinoms der Portio. *Proc. I. Intern. Congr. of Exfoliative Cytology. Wien* 1961, S. 189—195. Philadelphia: Lippincott 1962.
- SCHAIER, E.: Untersuchungen über die Zahl und Art der Chromosomen beim Mäuseascitescarcinom. *Z. Krebsforsch.* **60**, 460—469 (1955).
- SCHILLING, H.: Klinik und Morphologie der gutartigen Knochengeschwülste. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **300**, 692—716 (1962).
- SCHINZ, H. R.: Das TNM-System bei den wichtigsten Krebslokalisationen und dessen Ausbau. *Krebsforschung und Krebsbekämpfung*, Bd. 3, S. 320—332. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1959.
- , u. J. WELLAUER: Das TNM-System bei den wichtigsten Krebslokalisationen und dessen Ausbau. *Fortschr. Röntgenstr.* **91**, 89—117 (1959).
- SCHÜMMELFEDER, N., u. W. WESSEL: Chromosomenbestand und -morphologie der Zellen des Ehrlich- und des MCA₁-Ascitestumors der Maus. *Z. Krebsforsch.* **61**, 214—226 (1956).
- SCHÜRCH, O., u. E. UEHLINGER: Zur Strahlenbehandlung der Riesenzellgeschwülste der langen Röhrenknochen. *Schweiz. med. Wschr.* **74**, 109—122 (1944).
- SCHULTZ, J.: Malignancy and the genetics of the somatic cell. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **71**, 994—1008 (1958).

- SEIDEL, A., u. W. SANDRITTER: Cytophotometrische Messungen des DNS-Gehaltes eines Lungenadenoms und einer malignen Lungenadenomatose. *Z. Krebsforsch.* **65**, 555—559 (1963).
- SETÄLÄ, K.: Progress in carcinogenesis, tumor-enhancing factors. A bio-assay of skin tumor formation. In: *Progr. Exp. Tumor Res.*, vol. 1, p. 225—278. Basel and New York: Karger 1960.
- (ed.) Visualization of dormant cellular features in mouse epidermis correlated with skin tumor evolution. *Acta path. microbiol. scand.*, Suppl. **155**, 1—142 (1962).
- SISSONS, H. A.: Malignant tumors of bone and cartilage. In: *Cancer*, ed. by R. W. RAVEN, vol. 2, p. 324—349. London: Butterworth 1958.
- SOHVAL, A. R., and J. A. GAINES: Sexual differences in nuclear morphology of tumors, inflammations, hyperplasia and squamous metaplasia. *Cancer (Philad.)* **8**, 896—902 (1955).
- SOUTHAM, C. M.: Relationships of immunology to cancer: a review. *Cancer Res.* **20**, 271—291 (1960).
- Applications of immunology to clinical cancer. Past attempts and future possibilities. *Cancer Res.* **21**, 1302—1316 (1961).
- SPIRIG, M.: Langfristig metastasierendes Schilddrüsenadenom. (Ein Beitrag zur Kenntnis sekundärer Knochentumoren.) *Oncologia (Basel)* **1**, 246—258 (1948).
- STERNBERG, S. S.: Pathology of juvenile nasopharyngeal angiofibroma — a lesion of adolescent males. *Cancer (Philad.)* **7**, 15—28 (1954).
- STEVENS, D., and E. SCHWENK: Amitosis in a new ascites tumor. *Experientia (Basel)* **15**, 470 (1959).
- STEWART, F. W.: Experiences in spontaneous regression of neoplastic disease in man. *Texas Rep. Biol. Med.* **10**, 239—253 (1952).
- Early cancer. Baltimore: Thayer lecture, Johns Hopkins University 1960.
- STEWART, J. W.: Circulating cancer cells in the blood stream. In: *Cancer*, ed. by R. W. RAVEN, Progress volume, p. 51—57. London: Butterworths 1960.
- STEWART, M. J.: The histogenesis of myeloid sarcoma, with a criticism of the chronic haemorrhagic osteomyelitis theory. *Lancet* **1922II**, 1106—1108.
- STICH, H. F.: Mosaic composition of preneoplastic lesions and malignant neoplasms. *Exp. Cell Res.*, Suppl. **9**, 277—285 (1963).
- S. F. FLORIAN, and H. E. EMSON: Desoxyribonucleic acid (DNA) content of human carcinoma cells. *Lancet* **1959II**, 385—386.
- — — The DNA content of tumor cells. I. Polyps and adenocarcinomas of the large intestine of man. *J. nat. Cancer Inst.* **24**, 471—482 (1960).
- and H. D. STEELE: DNA content of tumor cells. III. Mosaic composition of sarcomas and carcinomas in man. *J. nat. Cancer Inst.* **28**, 1207—1218 (1962).
- STOUT, A. P.: Tumors of the soft tissues. In: *Atlas of tumor pathology*, sect. II, fasc. 5. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1953.
- STRÄULI, P.: Johannes Müller und die Anfänge der cellularpathologischen Geschwulstbetrachtung. *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 1305—1307 (1957).
- Gut- und Bösartigkeit beim Bronchialadenom. *Oncologia (Basel)* **13**, 192—203 (1960).
- STRÄULI, P.: Krebs und Organismus (Immunologie). *Helv. med. Acta* **29**, 425—436 (1962).
- STRÜPLER, W.: Die Zytologie des Tracheo-Bronchialsekretes. *Fortschr. Hals-Nas.-Ohrenheilk.* **3**, 280—387 (1955).
- SYVERTON, J. T.: Comparative studies of normal and malignant human cells in continuous culture. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, Spec. Publ. **5**, 331—340 (1957).
- TAVARES, A. S.: Nuclear "sex" in undifferentiated cell carcinomata. *J. Path. Bact.* **74**, 25—29 (1957).
- Sex chromatin in tumor cells. *Acta cytol. (Philad.)* **6**, 90—93 (1962).
- TJIO, J. H., and A. LEVAN: Chromosome analysis of three hyperdiploid ascites tumors of the mouse. *Lunds Univ. Årsskr.* **50**, 3—38 (1954).
- TOOLAN, HELENE WALLACE: Successful subcutaneous growth and transplantation of human tumors in X-irradiated laboratory animals. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **77**, 572—578 (1951).
- Growth of human tumors in cortisone-treated laboratory animals: the possibility of obtaining permanently transplantable human tumors. *Cancer Res.* **13**, 389—394 (1953).
- Transplantable human neoplasms maintained in cortisone-treated laboratory animals: H.S. No 1, H.Ep. No 1, H.Ep. No 2, H.Ep. No 3, and H.Emb.Rh. No 1. *Cancer Res.* **14**, 660—666 (1954).
- Permanently transplantable human tumors maintained in conditioned heterologous hosts: H.Chon. No 1, H.Ep. No 4, and H.Ad. No 1. *Cancer Res.* **17**, 418—420 (1957).
- UEHLINGER, E.: Benigne und semimaligne cystische Knochengeschwülste. In: *Röntgendiagnostik, Ergebnisse 1952—1956*, hrsg. v. H. R. SCHINZ, R. GLAUNER u. E. UEHLINGER, S. 73—103. Stuttgart: Thieme 1957.
- Die pathologische Anatomie der Knochengeschwülste. *Helv. chir. Acta* **26**, 597—620 (1959).
- UNDRITZ, E.: Mitose und Polyploidie. In: *Internat. Symposium über klin. Cytodiagnostik*, S. 75—81. Stuttgart: Thieme 1958.
- VIRCHOW, R.: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: Hirschwald 1858.
- Die krankhaften Geschwülste. Bd. 1. Berlin: Hirschwald 1863.
- Zur Diagnose und Prognose des Carcinoms. *Virchows Arch. path. Anat.* **111**, 1—25 (1888).
- VOGEL, A.: Zelloberfläche und Zellverbindungen im elektronenmikroskopischen Bild. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **41**, 284—295 (1957).
- WALKER, H.: Fascien-Desmoide. Zugleich eine Betrachtung des Semimalignitätsbegriffs. *Helv. chir. Acta* **20**, 175—195 (1953).
- WALLACE, A. C.: Metastasis as an aspect of cell behavior. *Canad. Cancer Conf.* **4**, 139—165. New York and London: Academic Press 1961.
- WALTHER, H. E.: Krebsmetastasen. Basel: Schwabe 1948.
- WARBURG, O.: Über die Entstehung der Krebszellen. *Naturwissenschaften* **42**, 401—406 (1955).
- On the origin of cancer cells. *Science* **123**, 309—314 (1956a).
- On respiratory impairment in cancer cells. *Science* **124**, 269—270 (1956b).

- WARBURG, O.: Über die fakultative Anaerobie der Krebszellen und ihre Anwendung auf die Chemotherapie. Arb. Paul-Ehrlich-Inst., H. 59, 12—26 (1962).
- (Herausgeber): Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Springer 1926.
- K. POSENER u. E. NEGELEIN: Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Biochem. Z. **152**, 309—344 (1924).
- F. WIND u. E. NEGELEIN: Über den Stoffwechsel von Tumoren im Körper. Klin. Wschr. **5**, 829—832 (1926).
- WARREN, S., and W. A. MEISSNER: Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology, sec. IV, fasc. 14. Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1953.
- WEGELIN, C.: Schilddrüse. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, hrsg. v. F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. 8, S. 1—547. Berlin: Springer 1926.
- Malignant disease of the thyroid gland and its relations to goiter in man and animals. Cancer Res. **3**, 297—313 (1928).
- WEILER, E.: Die Änderung der serologischen Organ-Spezifität beim Buttermilktumor der Ratte im Vergleich zu normaler Leber. Z. Naturforsch. **76**, 324—326 (1952).
- Über die Immunologie von Tumoren. Strahlentherapie **93**, 213—222 (1954).
- Antigenic differences between normal hamster kidney and stilboestrol-induced kidney carcinoma: Complement fixation reactions with cytoplasmic particles. Brit. J. Cancer **10**, 553—559 (1956).
- Loss of specific cell antigen in relation to carcinogenesis. In: Ciba Foundation symposium on carcinogenesis, p. 165—175. London: Churchill 1959.
- WEINHOUSE, S.: Oxidative metabolism of neoplastic tissue. In: Advances in cancer research, vol. 3, p. 269—325. New York: Academic Press 1955.
- On respiratory impairment in cancer cells. Science **124**, 267—269 (1956).
- WILLIAMS, E. D., and J. G. AZZOPARDI: Tumours of the lung and the carcinoid syndrome. Thorax **15**, 30—36 (1960).
- WILLIS, R. A.: The spread of tumours in the human body. London: Butterworth 1952.
- Modes of spread of malignant tumours. In: Cancer, ed. by R. W. RAVEN, vol. 2, p. 45—57. London: Butterworth 1958.
- WILLIS, R. A.: Pathology of tumours, 3rd ed. London: Butterworths 1960.
- WITEBSKY, E., N. R. ROSE, and S. SHULMAN: Studies of normal and malignant tissue antigens. Cancer Res. **16**, 831—841 (1956).
- WOLFF, J.: Die Lehre von der Krebserkrankheit, Bd. I. Jena: Fischer 1907.
- WOOD jr., S.: Pathogenesis of metastasis formation observed in vivo in the rabbit ear chamber. Arch. Path. **66**, 550—568 (1958).
- E. D. HOLYOKE, and J. H. YARDLEY: Mechanisms of metastasis production by blood-borne cancer cells. Canad. Cancer Conf. **4**, 167—223. New York and London: Academic Press 1961.
- YOSHIDA, T. H.: Contributions of the ascites hepatoma to the concept of malignancy of cancer. Ann. N.Y. Acad. Sci. **63**, 852—880 (1956).
- ZANELLA, E., A. PERACCHIA, u. L. CHIAMPO: Über die Bedeutungslosigkeit des Geschlechtschromatins für die Behandlung von Tumoren hormonabhängiger Organe. Z. Krebsforsch. **64**, 83—87 (1961).
- ZEIDMAN, I.: Chemical factors in the mutual adhesiveness of epithelial cells. Cancer Res. **7**, 386—389 (1947).
- Metastasis: a review of recent advances. Cancer Res. **17**, 157—162 (1957).
- ZILBER, L. A.: Studies on tumor antigens. J. nat. Cancer Inst. **18**, 341—358 (1957).
- Specific tumor antigens. In: Advances of cancer research, vol. 5, p. 291—329. New York: Academic Press 1958.
- ZOLLINGER, H. U.: Gut- und Bösartigkeit der Geschwülste. Vjschr. naturforsch. Ges. Zürich **91**, 81—94 (1946).
- Semimaligne Tumoren. Schweiz. med. Wschr. **90**, 567—568 (1960).
- ZÜLCH, K. J.: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. In: Handbuch der Neurochirurgie, hrsg. v. H. OLIVECRONA u. W. TÖNNIS, Bd. III, S. 1—702. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- Geschwülste und Parasiten des Nervensystems. In: KAUFMANN-STAEMMLER, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. III/1, S. 427—566. Berlin: De Gruyter & Co. 1958.
- ZUPPINGER, A.: Zur Diagnostik und Therapie der Knochentumoren. Fortschr. Röntgenstr. **71**, 373—394 (1949).

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg

